

中药智能制造关键技术与装备



李正 研究员

组分中药国家重点实验室

天津中医药大学中药制药工程学院

2021年6月28日



汇报提纲

01

立项背景

02

技术方案

03

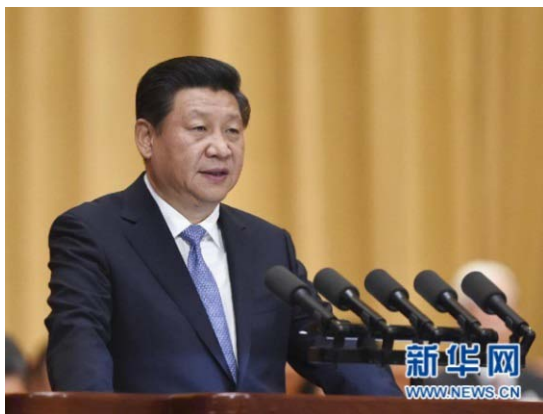
研究成果

04

工作总结



中药智能制造是行业高质量发展所需



- ◆ 中药产业达万亿规模，现有技术水平仍停留在工业2.0阶段
- ◆ 中药高质量制造需要产业升级
- ◆ 天津1+3+4产业体系：**智能科技产业+生物医药**

用不稳定的药材生产出质量一致的药品，关键在科技

推动传统产业的高端化、智能化、绿色化

——“十四五规划和2035远景目标的建议”



制造业第四次革命

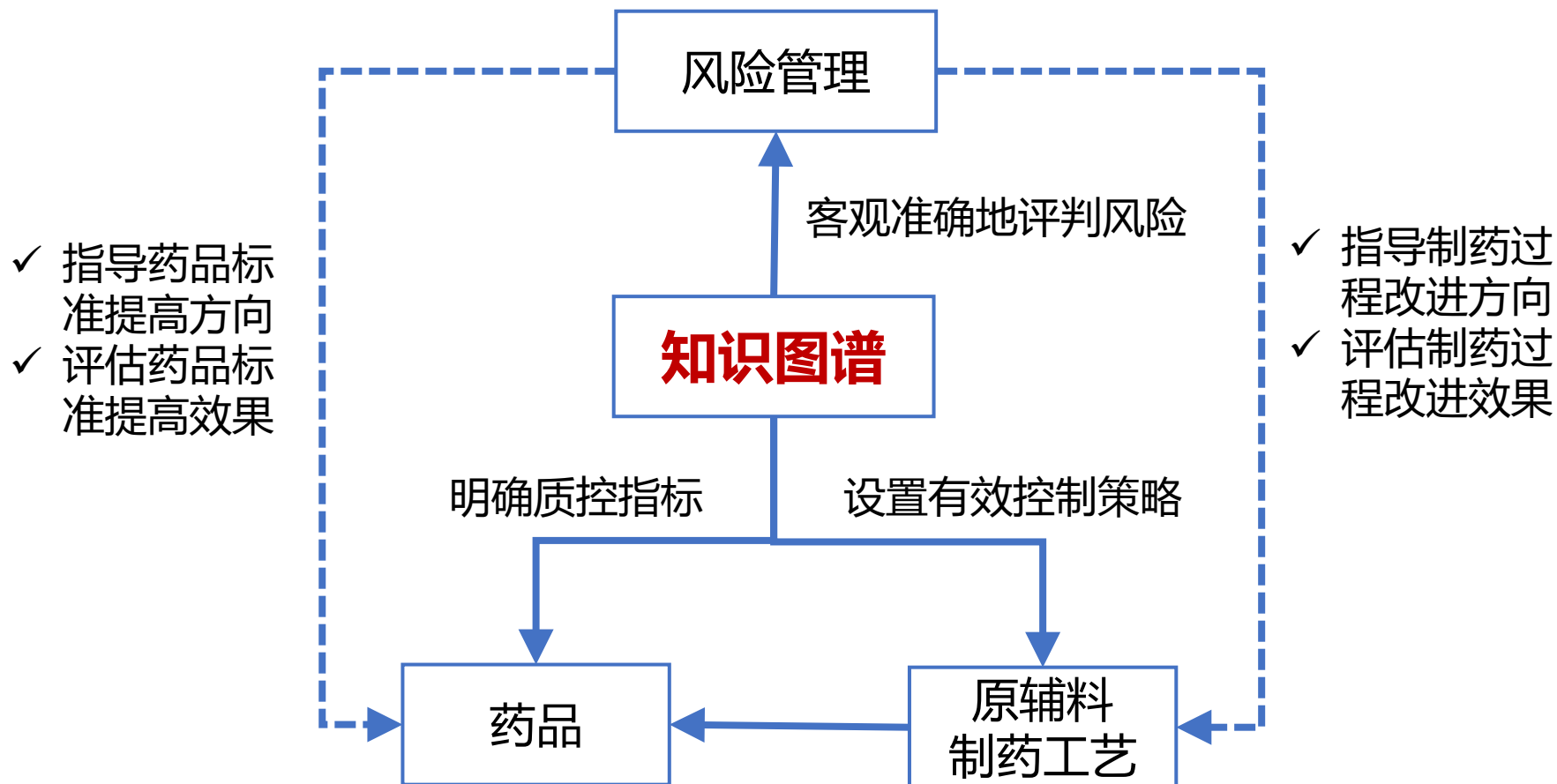
制造系统正在由原先的**能量驱动型**转变为**信息驱动型**，以**工艺优化、管理合规**为目标，解决**不确定性**问题，实现生产过程**智能管控**。



智能制造是基于新一代信息通信技术与先进制造技术深度融合，贯穿于设计、生产、管理、服务等制造活动的各个环节，具有**自感知、自学习、自决策、自执行、自适应**等功能的新型生产方式。——《智能制造发展规划（2016-2020年）》



基于知识图谱的中药质量设计与制造模式

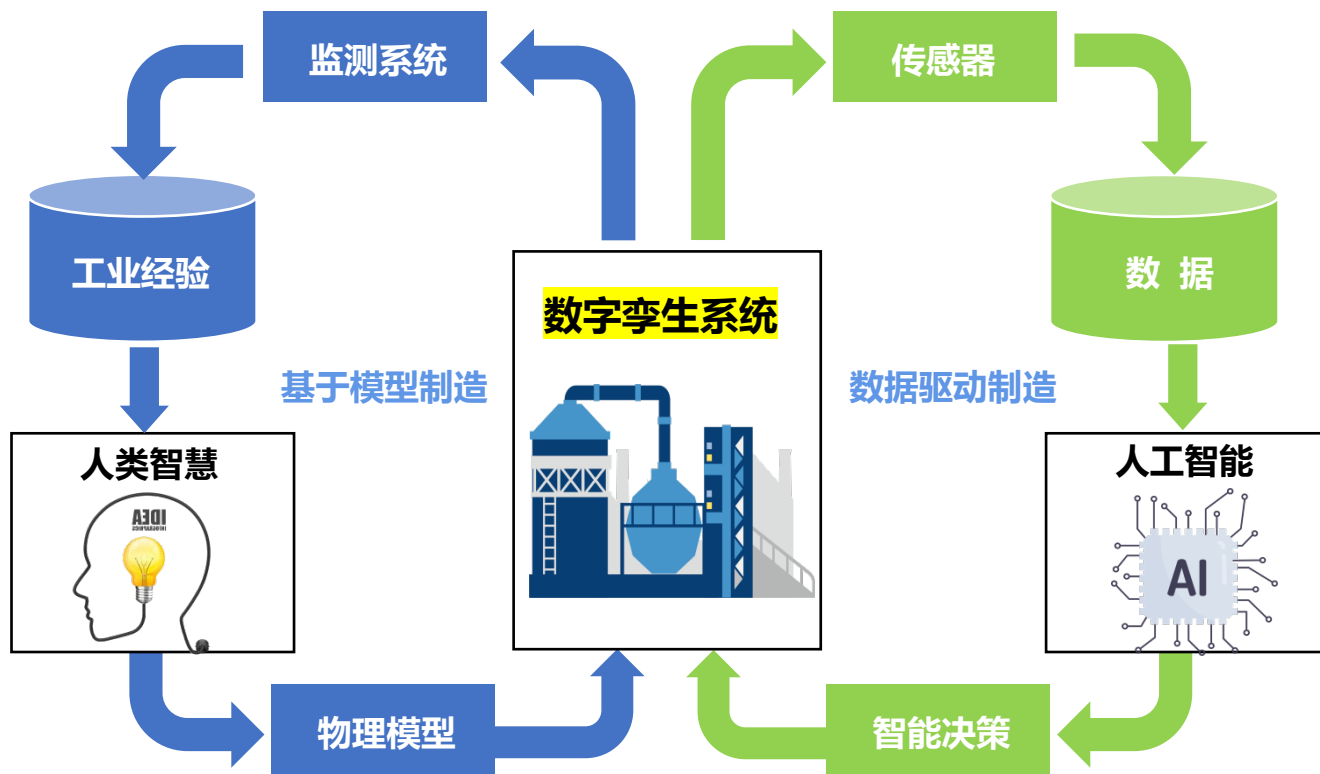


药品：影响有效性安全性的关键质量属性（CQAs）是什么？应控制在什么范围？
工艺：原辅料和制药工艺对药品CQAs的定量影响规律是什么？



数据与模型驱动的中药智能制造

AI与机理模型融合，赋能中药制药工业智能化升级，共同解决工艺的核心控制与优化的难点与痛点



机理模型与AI的融合



2021弗戈固体制剂技术交流会
制药业 pharm.vogel.com.cn

中药智能制造技术路线图：信息驱动机制构建

核心领域

智能检测

智能建模

智能装备

智能决策

信息化

产品信息化

过程信息化

工厂信息化

关键技术

- 以临床疗效为导向的关键质量属性辨析技术
- 中药制药过程智能检测技术
- 中药制药过程智能建模技术
- 中药制药智能装备技术
- 中药制药工业物联网技术
- 基于大数据的精益生产智能决策技术

数字制药平台示范线

解决问题

- 建立基于大数据的中药质量全程管控体系，提高中药质量标准
- 实现中药制药过程的系统优化，提高生产效率，减少物耗能耗



关键科学问题

- 中药产品质量是什么？（**产品信息化**）
- 中药产品质量如何形成及该怎样控制？（**过程信息化**）
- 中药制造过程怎样实现高效化、绿色化？（**工厂信息化**）



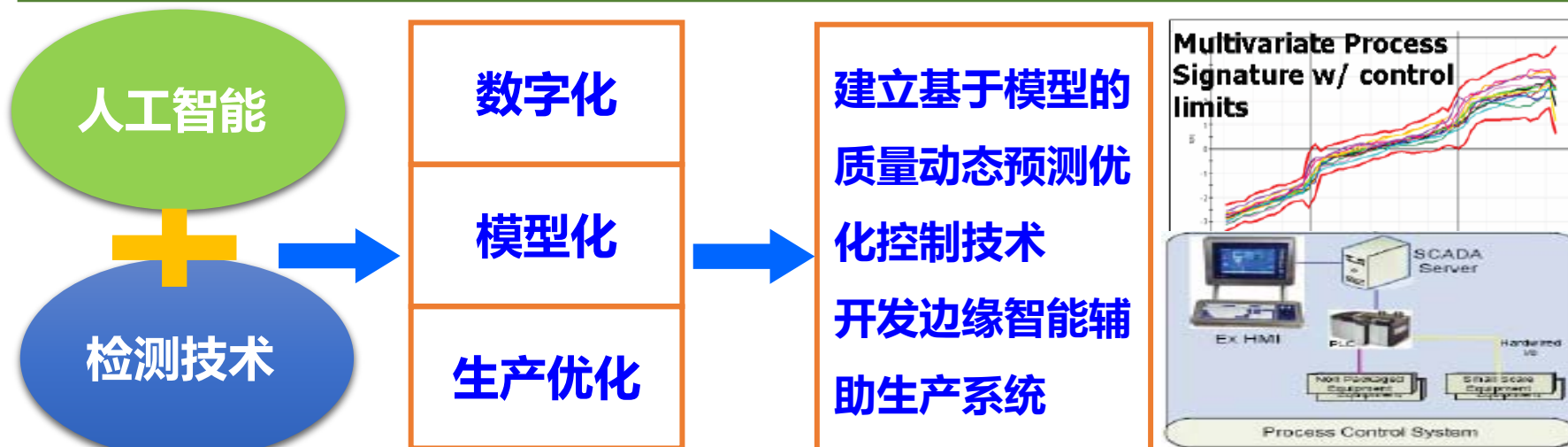
中药智能检测是基础（感知智能）

- 感官评价
- 生物评价
- 化学评价
- 机器学习

多技术组合
智能评价

- 药性药味评价单元
- 中药化学评价装备
- 安全性快检芯片
- 多成分评价装备

客观辨识关键
质量属性，实
现快速在线质
量检测



研制适宜中药复杂体系的传感阵列和信息处理系统，

解决质量可测问题



2021弗戈固体制剂技术交流会
制药业 pharm.vogel.com.cn

基于机器视觉的药材与饮片质量智能检测技术



类别	图像		
good			
bad			

- ◆ 完成样机试制，应用于康美新开河(吉林)药业有限公司红参孔洞的在线检测
- ◆ 拍摄质量各异的红参照片，采用人工标记缺陷的方式，训练机器视觉程序，构建人工智能识别系统
- ◆ 在智能识别系统的基础上，搭建了红参自动化分选平台

专利：一种基于机器视觉中药药材自动筛选装置, ZL201821009497.2



改变传统生产方式，提高生产效率10倍以上等级分选能力极大提高，增加特等品和一等品的检出量



10人x10天 人工分选

--->

2人x3天 机器分选

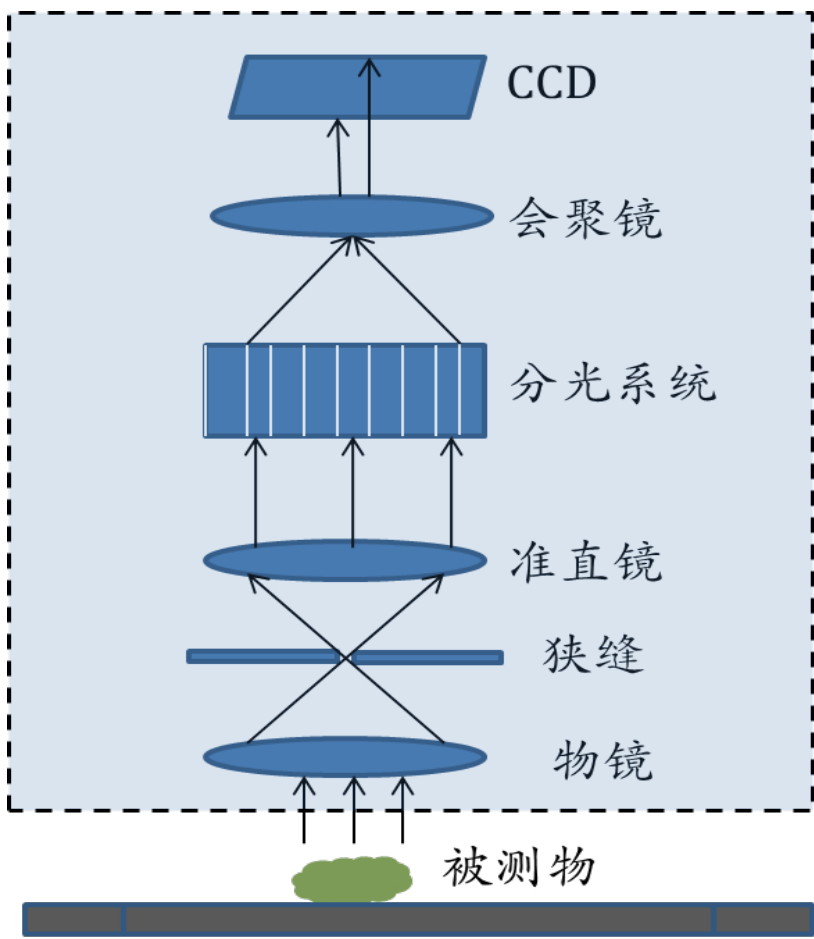
康美新开河(吉林)药业有限公司分选现场



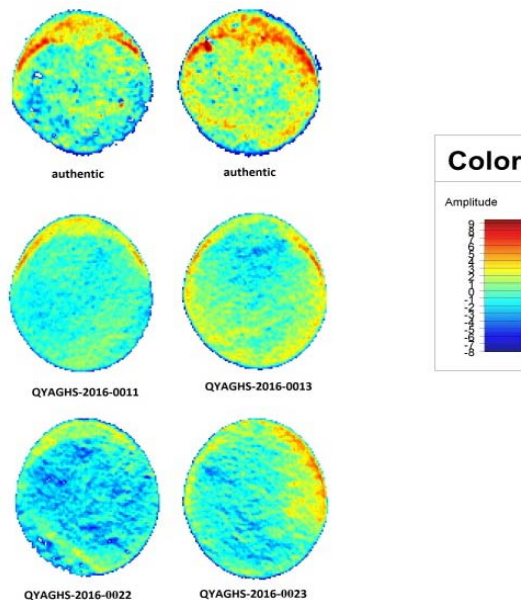
2021弗戈固体制剂技术交流会
制药业 pharm.vogel.com.cn

基于机器视觉的药材与饮片质量全检技术

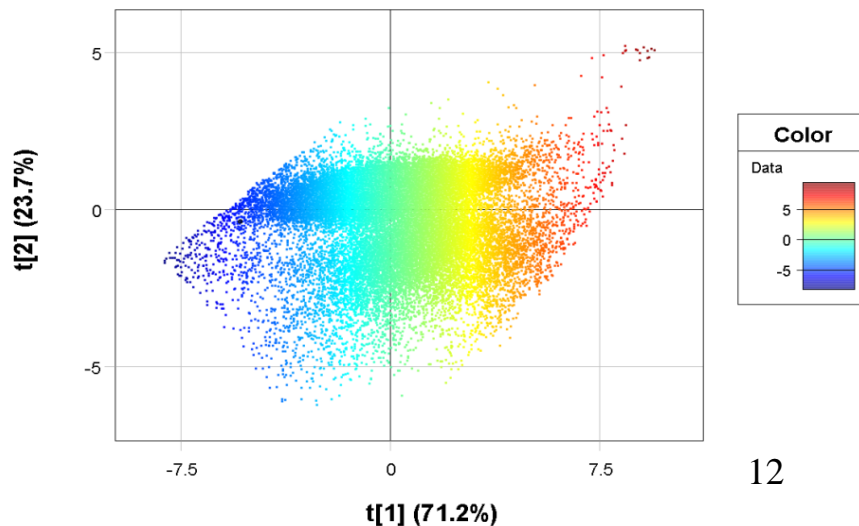
高光谱成像设备



高光谱成像系统

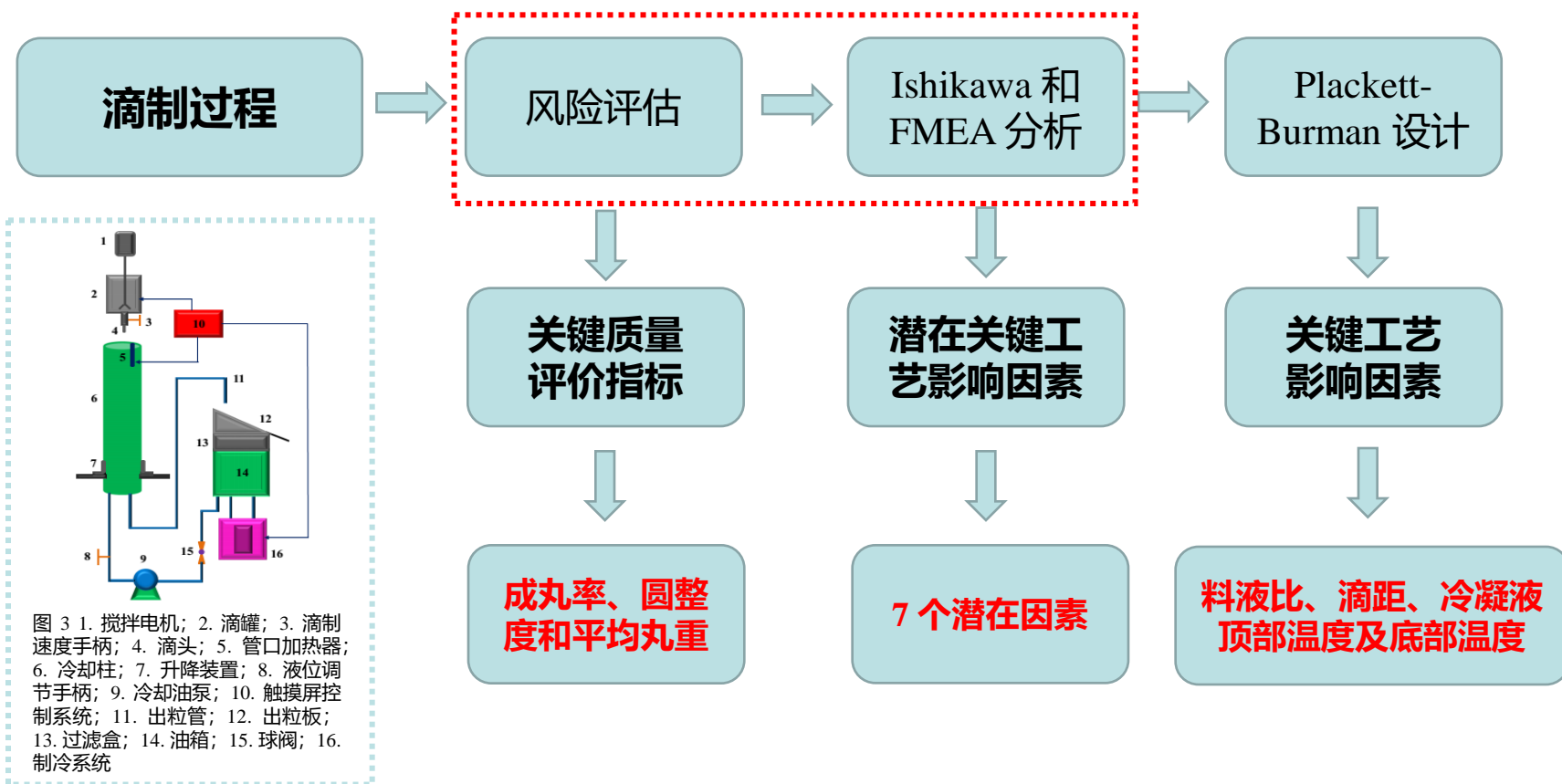


基于高光谱的红参对照药材鉴别



基于工业成像技术的滴丸智能制造

试验思路



意义：不仅可以提高对工艺过程的理解，而且有利于对工艺进行优化和控制

研究进展-血塞通滴丸滴制过程关键工艺影响因素辨识

结果展示

表 1 Plackett-Burman 试验条件及结果

试验编号	潜在工艺影响因素							关键工艺评价指标		
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄ (°C)	X ₅ (°C)	X ₆ (°C)	X ₇ (cm)	Y ₁ (%)	Y ₂ (mg)	Y ₃ (%)
1	A	0:1	1:4	85	55	5	13.5	61.14	34.19	102.04
2	A	3:1	1:6	80	40	10	10	80.18	33.38	102.29
3	B	3:1	1:4	75	55	20	8.5	79.16	34.01	102.38
4	A	3:1	1:4	85	30	20	13.5	83.00	34.15	103.19
5	A	3:1	1:8	75	30	20	13.5	84.15	33.72	104.51
6	B	0:1	1:6	80	40	10	10	81.22	34.12	104.19
7	A	0:1	1:8	85	55	20	8.5	83.48	33.42	104.80
8	B	3:1	1:8	85	55	5	13.5	68.64	32.93	105.13
9	B	0:1	1:4	85	30	20	8.5	84.73	34.00	104.34
10	A	0:1	1:6	80	40	10	10	83.81	33.37	104.89
11	B	3:1	1:6	80	40	10	10	67.71	34.38	105.05
12	A	0:1	1:8	75	30	5	8.5	85.21	33.88	105.23
13	A	3:1	1:6	80	40	10	10	73.30	33.18	104.07
14	B	0:1	1:6	80	40	10	10	67.00	33.11	106.12
15	B	3:1	1:8	85	30	5	8.5	88.12	33.73	105.74
16	A	0:1	1:6	80	40	10	10	64.73	33.04	104.50
17	B	3:1	1:6	80	40	10	10	75.18	33.42	104.64
18	B	0:1	1:8	75	55	20	13.5	76.55	33.34	105.65
19	B	0:1	1:4	75	30	5	13.5	70.94	34.27	103.44
20	A	3:1	1:6	80	40	10	10	69.24	33.15	104.56
21	B	0:1	1:6	80	40	10	10	73.33	33.19	107.07
22	A	0:1	1:6	80	40	10	10	65.81	33.13	106.23
23	A	3:1	1:4	75	55	5	8.5	87.59	33.55	104.62
24	B	3:1	1:6	80	40	10	10	72.73	34.09	104.83

*X₁ 流量; X₂ 基液比; X₃ 料液比; X₄ 料液温度; X₅ 冷凝液顶部温度; X₆ 冷凝液底部温度; X₇ 滴距

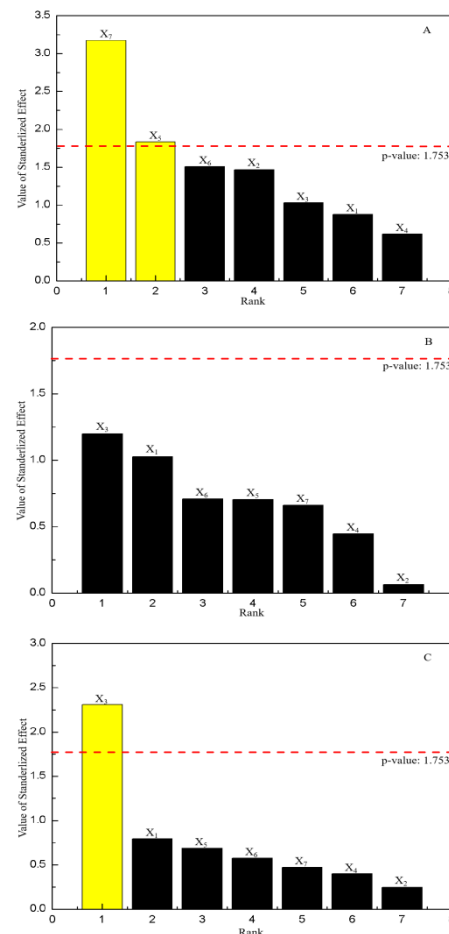


图 4 各指标标准化效应Pareto图
($\alpha = 0.1$) (A-成产率; B-平均丸重; C-圆整度)

综合考虑, 确定滴制工艺关键工艺影响因素为**滴距、料液比、冷凝液顶部温度和底部温度**



研究进展 - 基于近红外光谱技术的血塞通滴丸批次质量一致性评价方法研究

批次质量一致性分析

表 2 血塞通滴丸批次样品信息

光谱采集条件: 扫描次数为 128 次, 分辨率为 8 cm^{-1} , 优化增益为 Empty $4\times$, 每个样品采集三次计算平均。
光谱处理条件: Savitzky - Golay (S-G) 平滑, 波段范围 $4500\sim 6300 \text{ cm}^{-1}$ 和 $7000\sim 9000 \text{ cm}^{-1}$ 。

所建滴丸批次质量一致性评价方法快速、准确

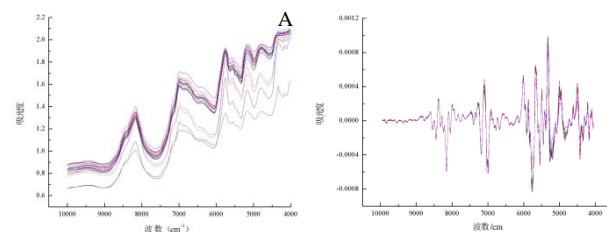


图 5 22 批样品近红外原始光谱图 (A) 和预处理光谱图 (B)

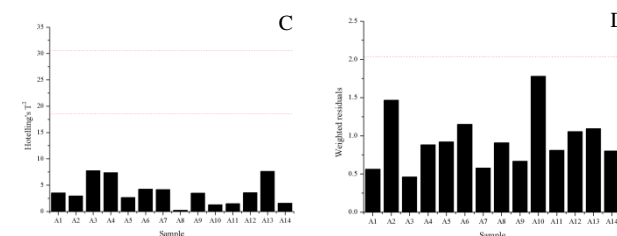


图 6 14 批校正模型样品 Hotelling's T^2 (C) 和 DModX (D) 控制图

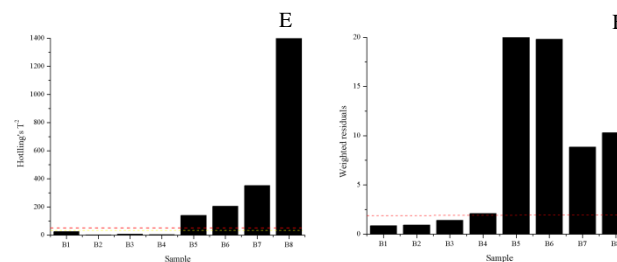


图 7 8 批验证模型样品 Hotelling's T^2 (E) 和 DModX (F) 控制图

研究进展 - 基于机器视觉技术的滴丸外观质量评价研究

试验思路

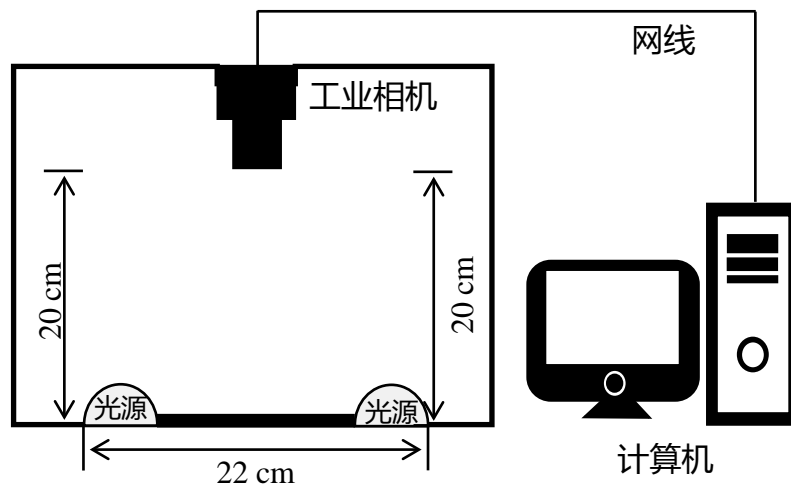
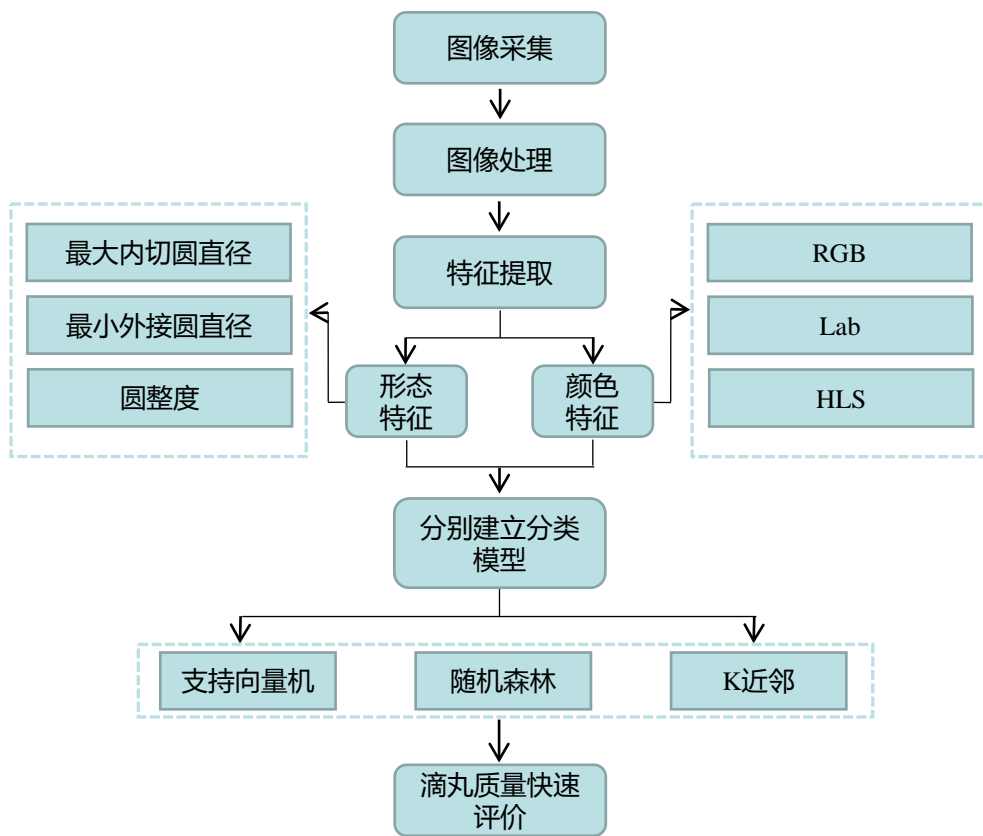


图 8 实验装置和图像采集系统 (暗场正面照明)

表 3 工业相机技术参数表

项目	技术参数
分辨率	2448×2048
帧率	23.5 fps
像元尺寸	3.45 μm×3.45μm
数据接口	Gigabit Ethernet
供电功耗	约3.5W@12VDC, 电压范围 5~15V, 支持 PoE
温度	工作温度 0~50℃, 储藏温度-30~70℃

研究进展—基于机器视觉技术的滴丸外观质量评价研究

结果展示

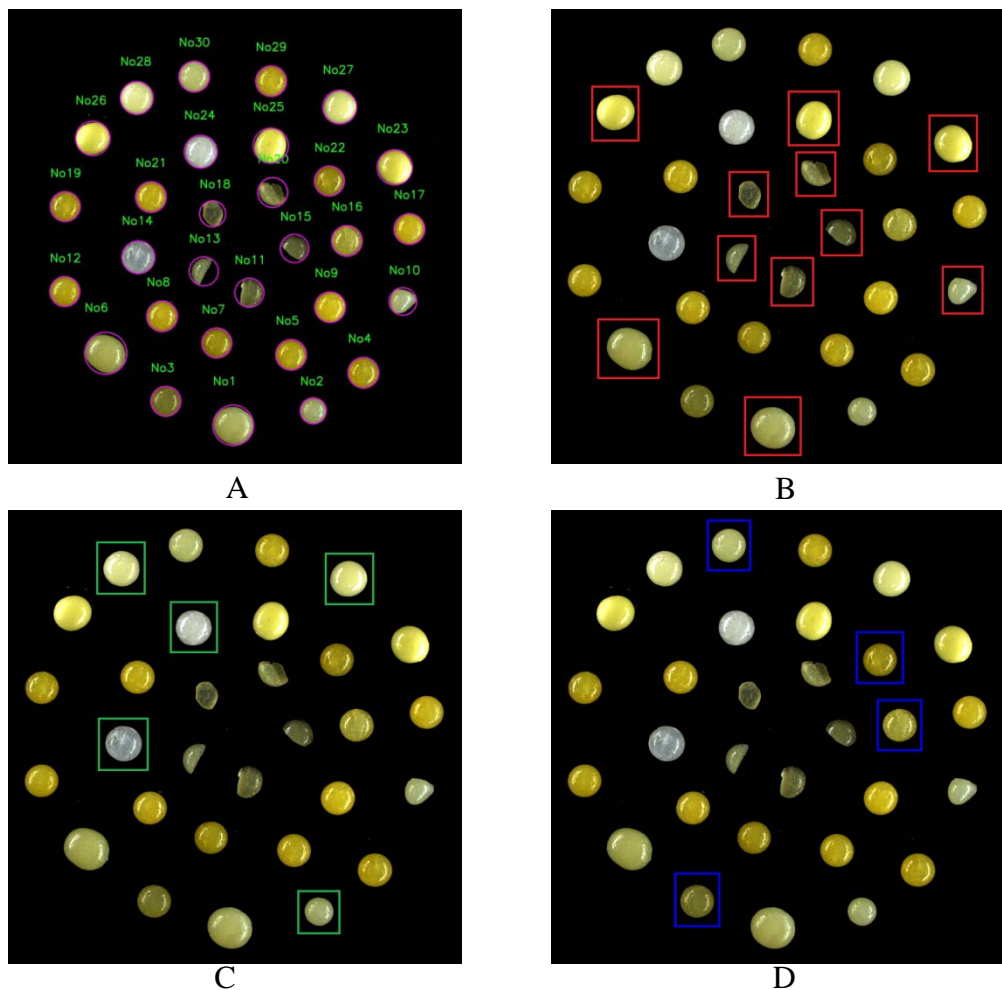


图9 滴丸质量检测结果 (A-混合滴丸; B-形状不规则检测; C-大小不一检测; D-色泽不一检测)

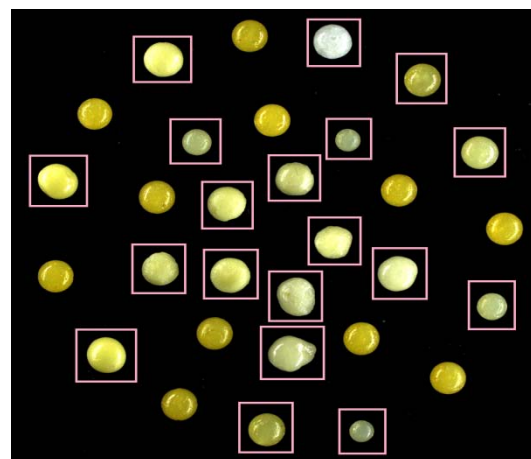
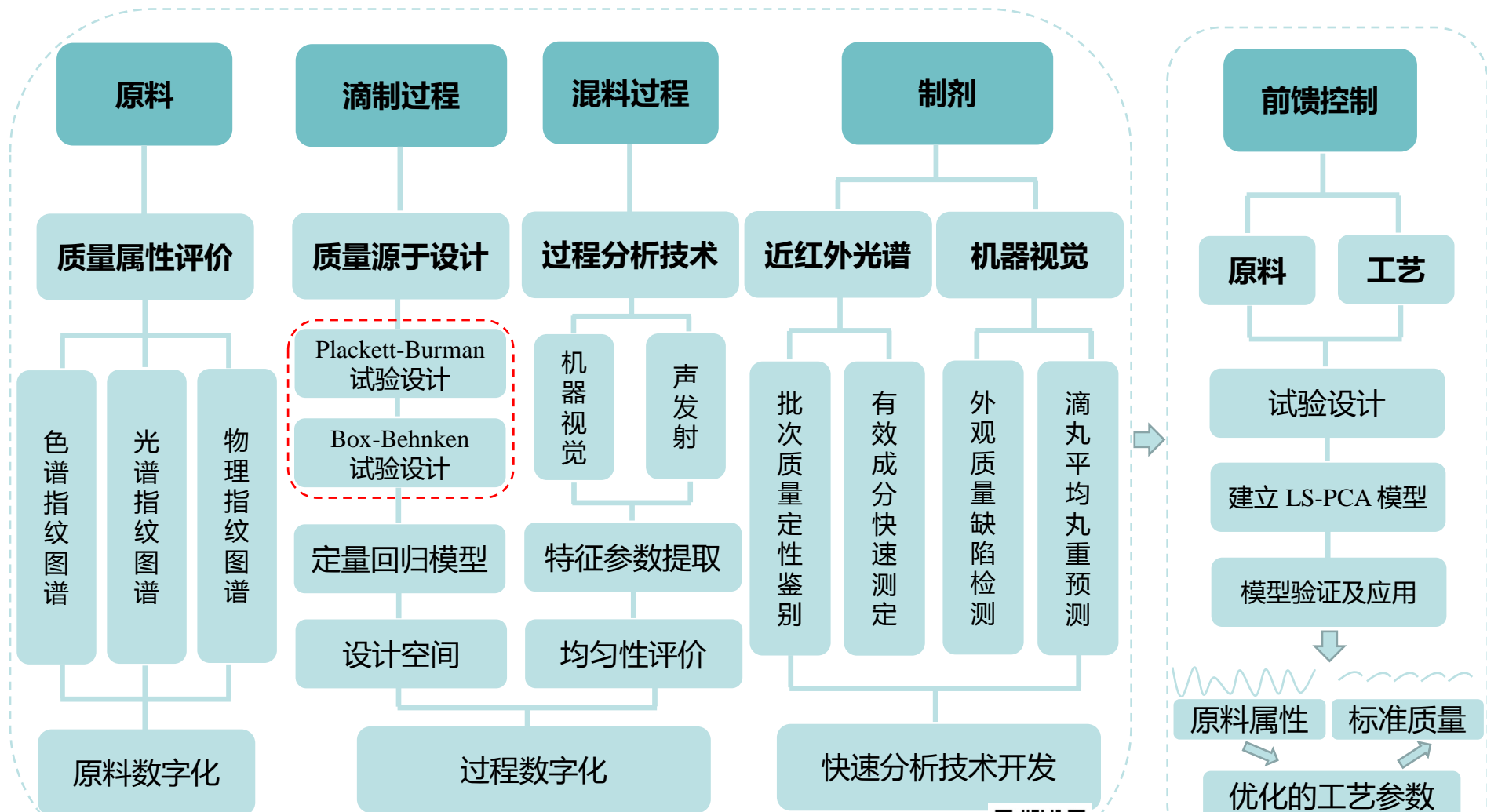


图10 滴丸颜色特征缺陷检测结果 (忽略形状特征)

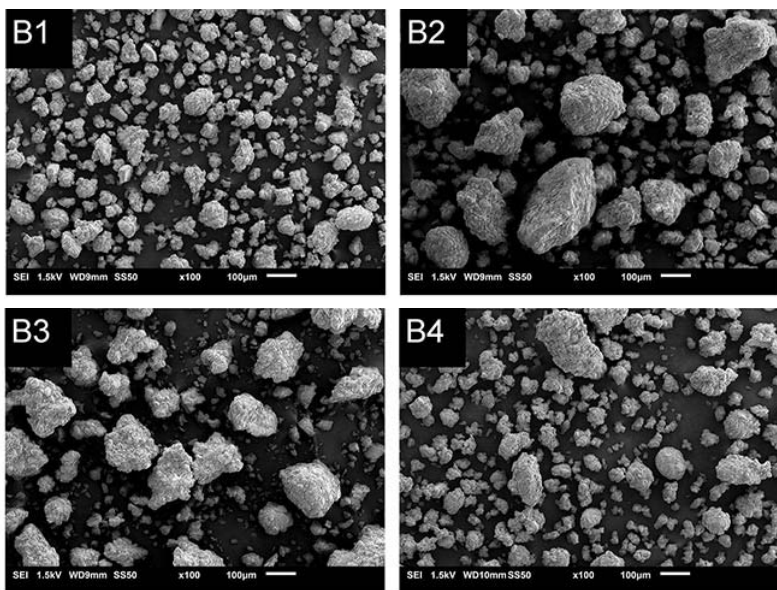
因此, 本文提出的方法具有很大的应用潜力, 可用于快速、准确的滴丸外观质量检测, 并为基于机器视觉的滴丸自动分级检测提供技术支持。



滴丸智能制造技术路线



基于NIR光谱技术的清咽片简化模拟混合过程终点判断方法研究



探究粉体粒径差异对混合过程的影响

- 吴思俊[#], 李文龙^{*}. 基于近红外光谱技术的清咽片简化模拟混合过程终点判断方法研究[J]. 药学学报, 2020, 55(6): 1257-1264



混合终点定性判别

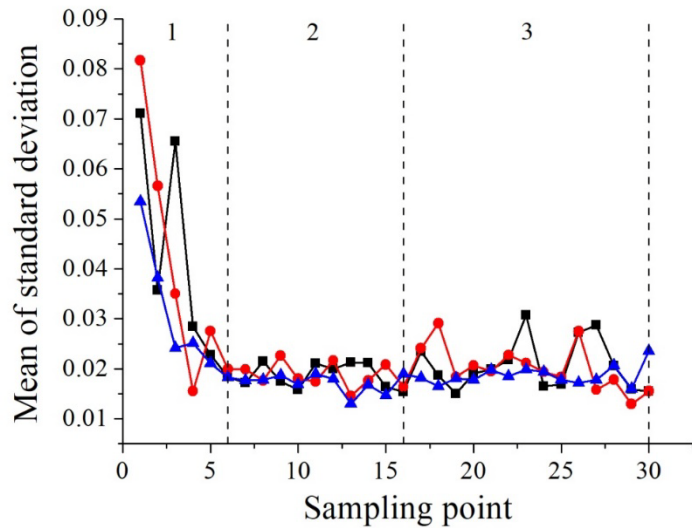


图1.3 清咽片应用批次样品在混合过程中的MBSD趋势图
(黑色: 批次6; 红色: 批次7; 蓝色: 批次8)

1. 混合初期
2. 混合均匀期
3. “脱混”期

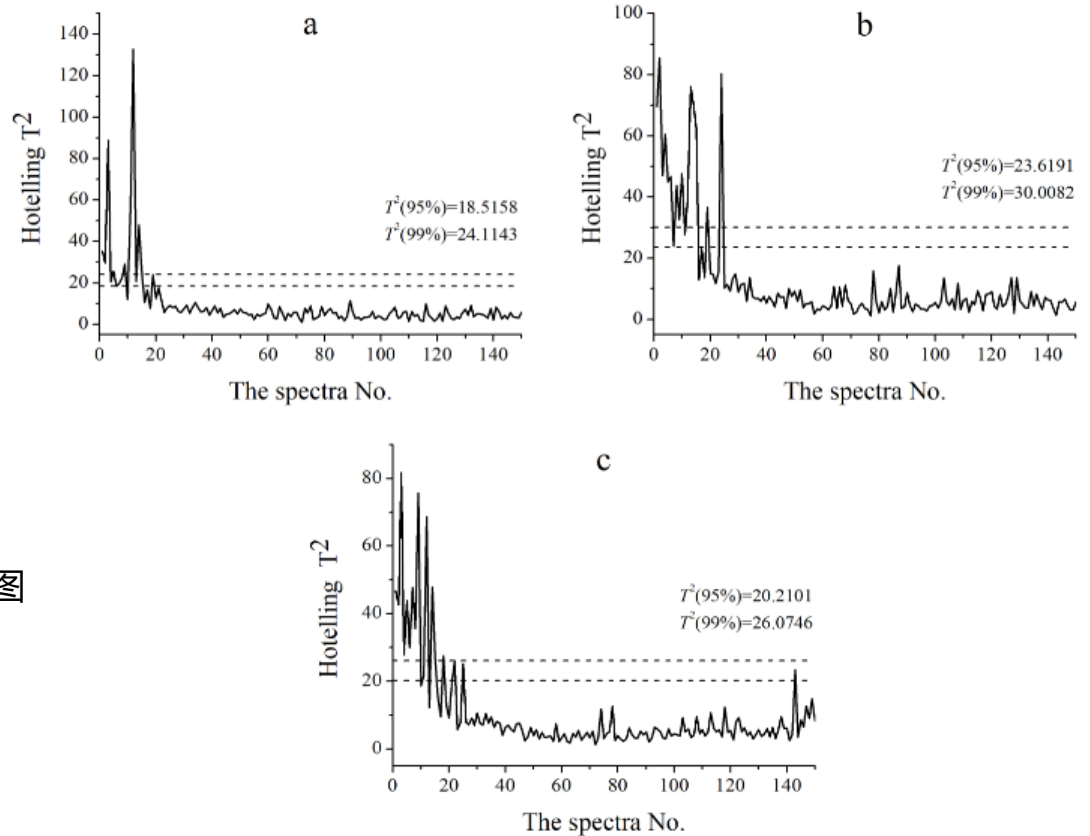


图1.4 清咽片应用批次样品在混合过程中的Hotelling T^2 趋势图
(a: 批次6; b: 批次7; c: 批次8)



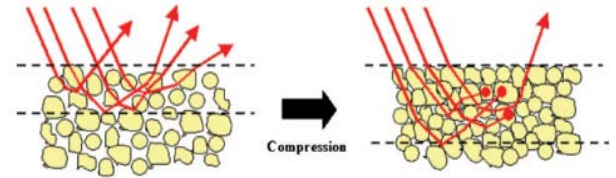
基于NIR光谱技术的大黄苏打片混合终点判断方法研究



- 分析耗时费力
- 不能及时反馈



- 快速、无损检测
- 及时反馈



对混合过程终点进行实时监测

提升产品质量一致性

- Wu SJ#, Li, WL*. A Near-infrared spectroscopy based end-point determination method for the blending process of Dahuang soda tablets [J]. J. Zhejiang Univ. Sci-B, 2020, 21(11): 897-910.



模型应用

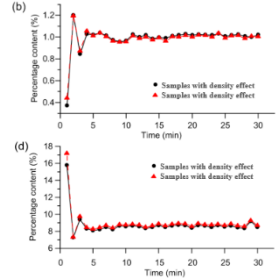
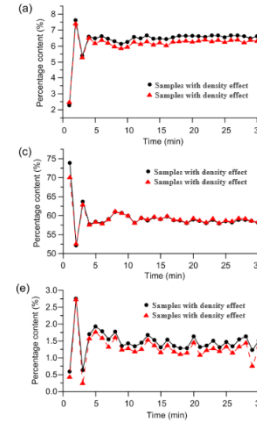
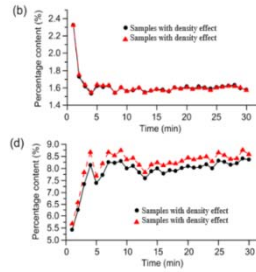
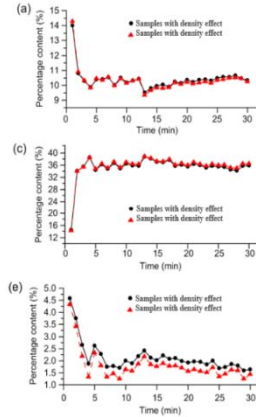
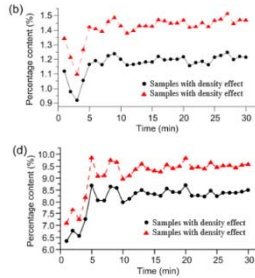
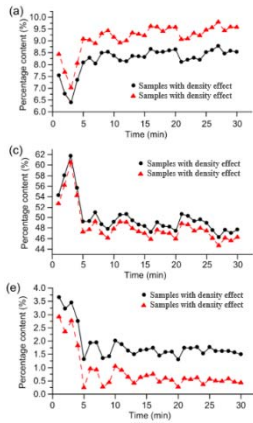


图1.6 大黄苏打片第16批样品混合过程中的原辅料含量预测趋势图 (a: 大黄素; b: 大黄素甲醚; c: 碳酸氢钠; d: 淀粉; e: 蔗糖)

图1.7 大黄苏打片第17批样品混合过程中的原辅料含量预测趋势图 (a: 大黄素; b: 大黄素甲醚; c: 碳酸氢钠; d: 淀粉; e: 蔗糖)

图1.8 大黄苏打片第18批样品混合过程中的原辅料含量预测趋势图 (a: 大黄素; b: 大黄素甲醚; c: 碳酸氢钠; d: 淀粉; e: 蔗糖)

表1.5 大黄苏打片应用批次样品中原辅料的混合终点比较

成分	批次	混合终点 (min)
大黄素	16	8
	17	5
	18	4
大黄素甲醚	16	8
	17	5
	18	4
碳酸氢钠	16	5
	17	5
	18	11
淀粉	16	12
	17	14
	18	4
蔗糖	16	12
	17	14
	18	9

- 同种物料在不同批次中混合终点不是固定的，采用固定的混合时间往往不能得到完全混匀的样品
- 采用NIR光谱技术，实现了大黄苏打片中原辅料混合终点的准确监测



基于NIR光谱技术的黄柏柱层析过程在线监控研究

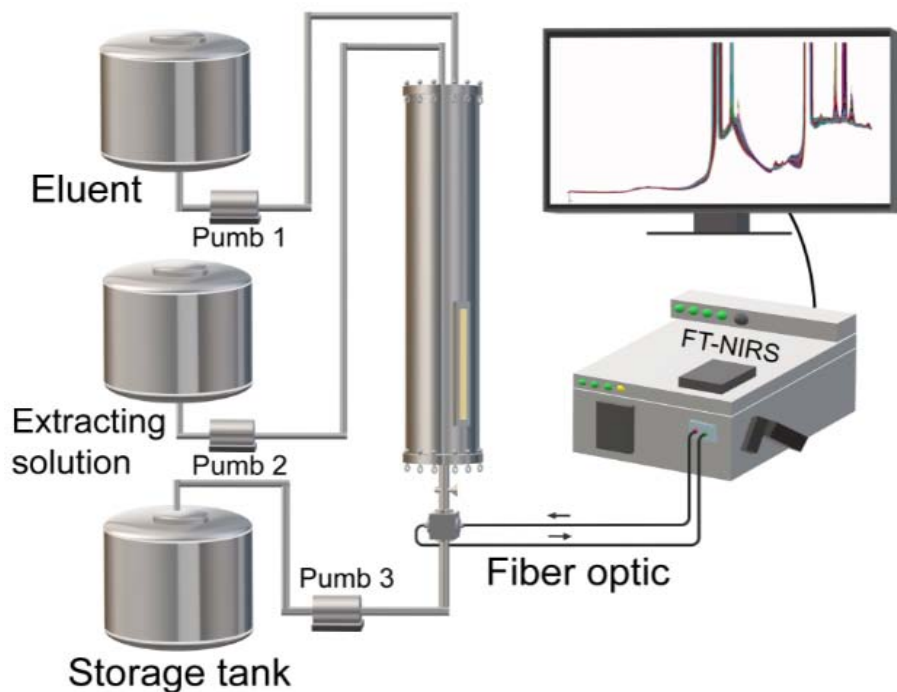


图2.1 黄柏柱层析过程在线监测研究实验装置图

表2.1 黄柏柱层析过程在线监测研究-试验设计

批次	浓缩液加入量 (mL)	洗脱流速 (BV/h)	洗脱溶剂乙醇比例 (V/V, %)
1-10	15	1.5	50
11	15	1.5	70
12	15	1.5	30
13	15	4.5	50
14	15	0.5	50
15	25	1.5	50
16	10	1.5	50
17	15	1.5	50

正常批次：1-10

洗脱溶质浓度异常批次：11, 12

洗脱流速异常批次：13, 14

上样液浓度异常批次：15, 16

大孔树脂活化不充分批次：17

- Wu SJ[#], Li WL*. An in-line monitoring method for the column chromatographic process of *Phellodendri Chinensis Cortex* using near infrared spectroscopy in conjunction with multivariate statistical process control. Under review.



MSPC过程质量监测模型应用

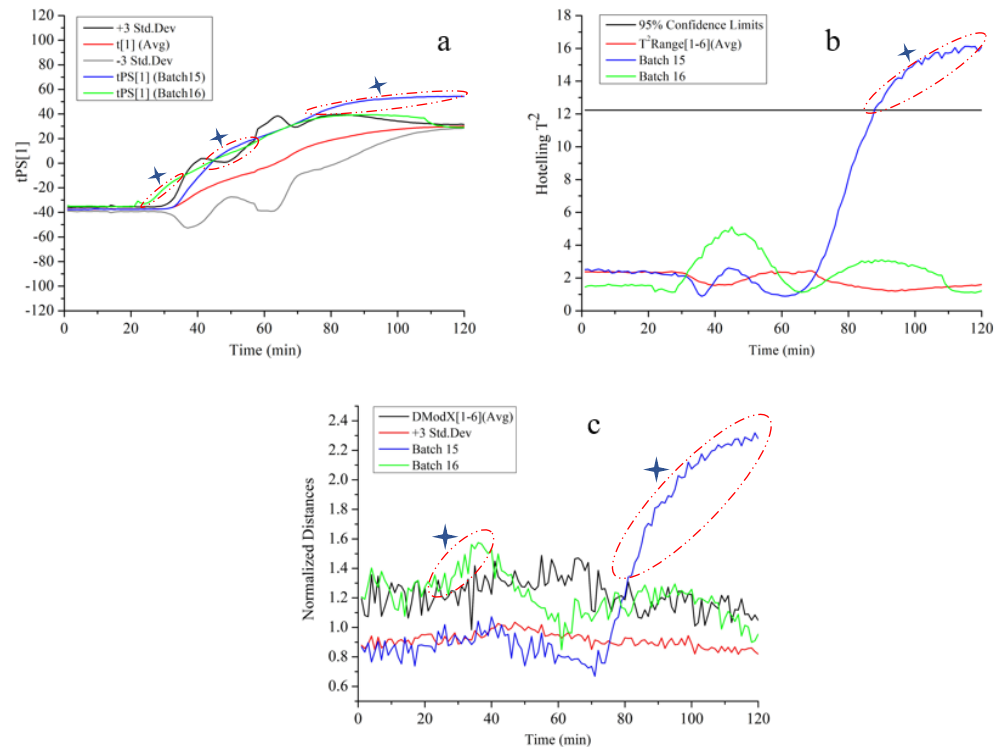
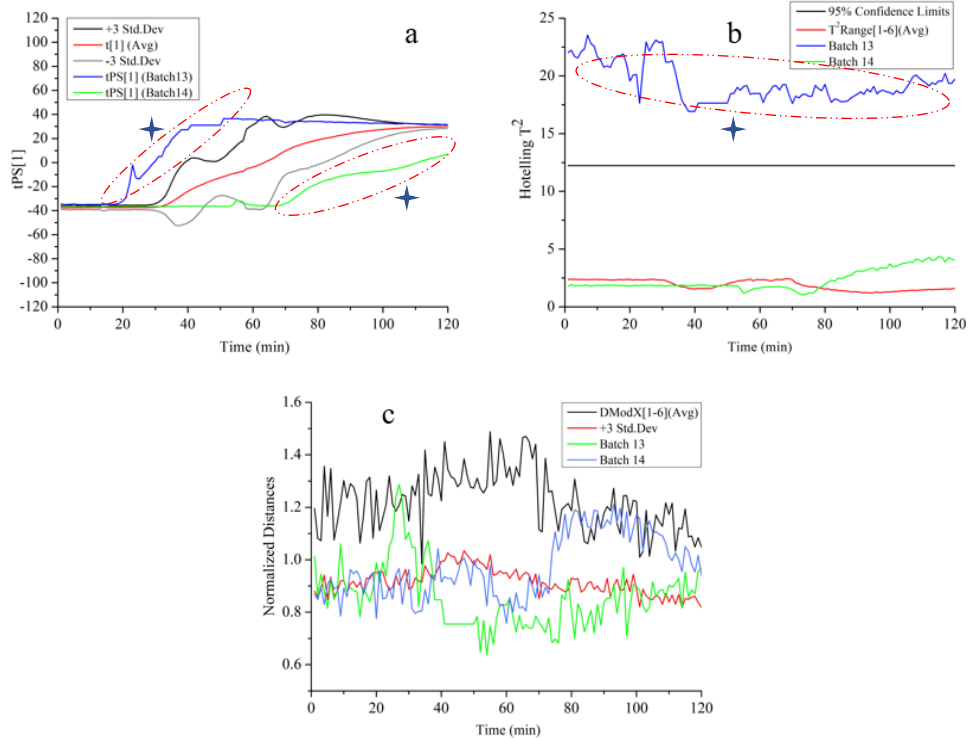


图2.9 黄柏柱层析洗脱过程洗脱流速异常批次MSPC模型控制图

图2.10 黄柏柱层析洗脱过程上样液浓度异常批次MSPC模型控制图



基于NIR光谱技术的葛根芩连汤提取过程在线监控研究

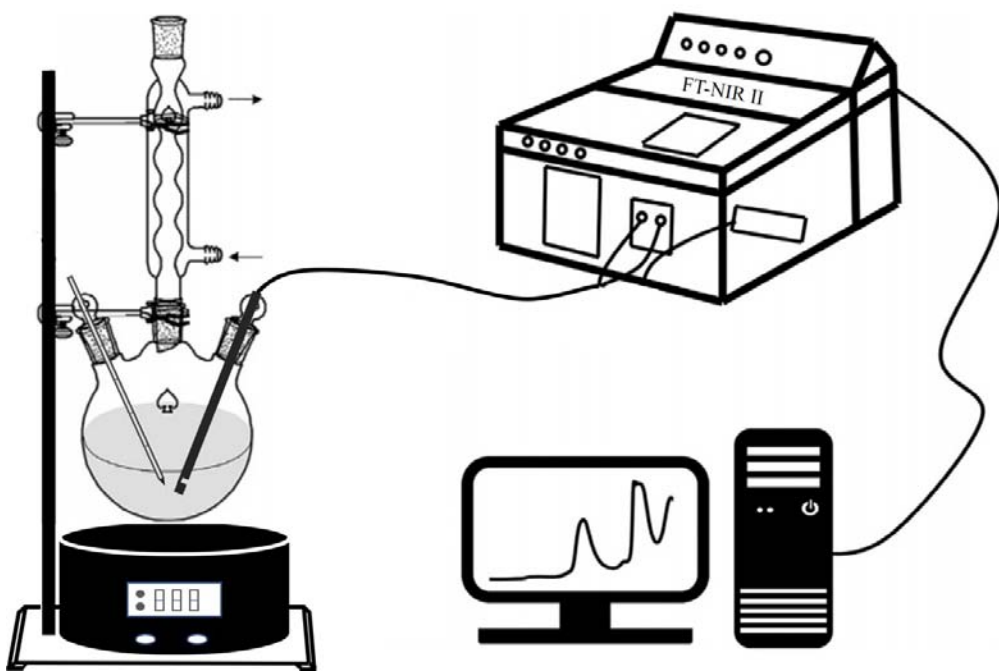


图3.1 葛根芩连汤提取过程在线监测研究-实验装置图

表3.1 葛根芩连汤提取过程在线监测研究-试验设计

批次	样品规格	提取溶剂加入量 (mL)	粒径规格	火力大小
1-10	24 g柴葛根、9 g黄芩、9 g黄连、6 g甘草	1600	中	中
11	24 g粉葛根 (601)、9 g黄芩 (陇西401)、9 g黄连 (石柱604)、6 g甘草 (博湖401)	1600	中	中
12	24 g粉葛根 (701)、9 g黄芩 (陇西503)、9 g黄连 (石柱806)、6 g甘草 (博湖701)	1600	中	中
13	24 g粉葛根 (801)、9 g黄芩 (陇西701)、9 g黄连 (石柱604)、6 g甘草 (博湖901)	1600	中	中
14	24 g柴葛根 (901)、9 g黄芩 (临汾701)、9 g黄连 (石柱806)、6 g甘草 (陇西601)	1600	中	中
15	24 g柴葛根 (1101)、9 g黄芩 (临汾702)、9 g黄连 (石柱604)、6 g甘草 (陇西809)	1600	中	中
16	24 g柴葛根、9 g黄芩、9 g黄连、6 g甘草	1600	小	中
17	24 g柴葛根、9 g黄芩、9 g黄连、6 g甘草	1600	大	中
18	24 g柴葛根、9 g黄芩、9 g黄连、6 g甘草	1400	中	中
19	24 g柴葛根、9 g黄芩、9 g黄连、6 g甘草	1800	中	中
20	24 g柴葛根、9 g黄芩、9 g黄连、6 g甘草	1600	中	小
21	24 g柴葛根、9 g黄芩、9 g黄连、6 g甘草	1600	中	大
22	12 g柴葛根、4.5 g黄芩、4.5 g黄连、3 g甘草	1600	中	中
23	36 g柴葛根、13.5 g黄芩、13.5 g黄连、9 g甘草	1600	中	中
24	48 g柴葛根、18 g黄芩、18 g黄连、12 g甘草	1600	中	中

- Wu SJ[#], Li WL*. An in-line monitoring method for the extraction process of Gegenqinlian decoction using near infrared spectroscopy in conjunction with multivariate statistical process control. In preparation.



MSPC模型建立

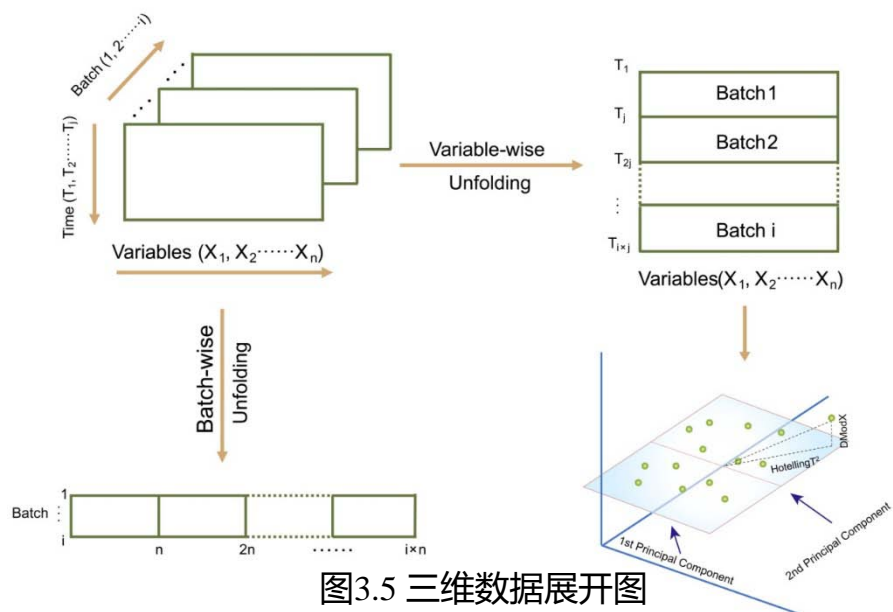


图3.5 三维数据展开图

- ◆ 主成分得分：准确反映主成分随过程状态波动的情况
- ◆ Hotelling T^2 ：反映采样点偏离PCA模型中心的距离，反映了模型内部数据变化的程度
- ◆ DModX：反映的是采样点偏离模型的绝对距离，是一种衡量模型外部数据变化程度的度量

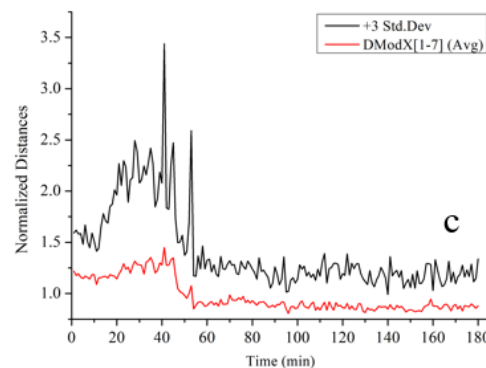
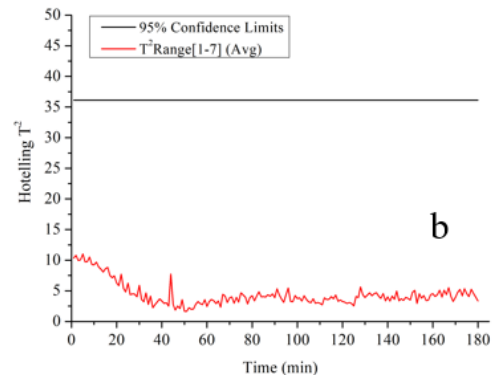
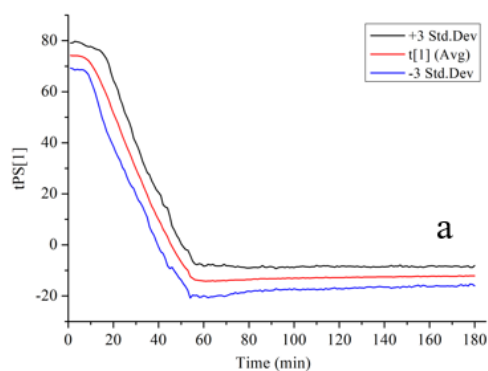


图3.6 葛根芩连汤提取过程MSPC模型的3种控制图

(a: PC1得分控制图; b: Hotelling T^2 控制图; c: DModX控制图)



MSPC模型应用

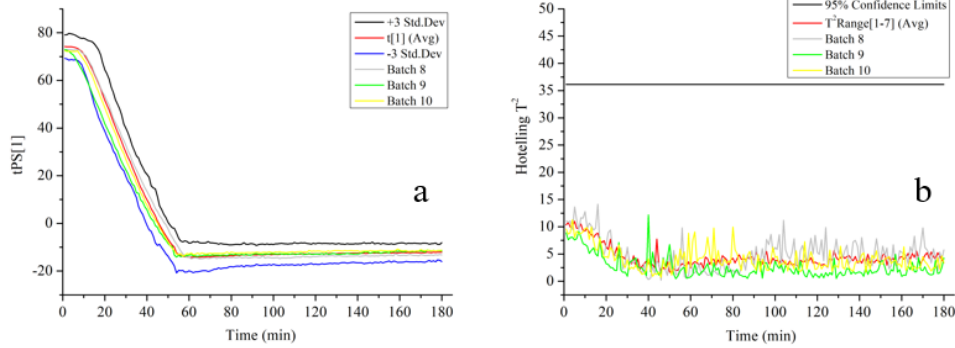


图3.7 葛根芩连汤提取过程验证批次MSPC模型控制图

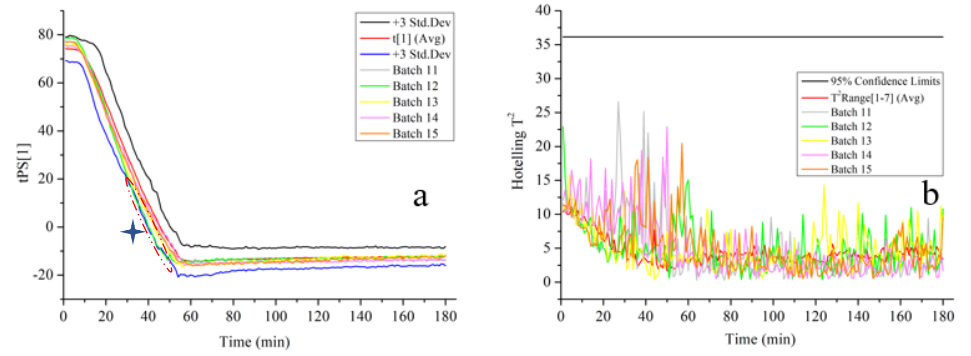
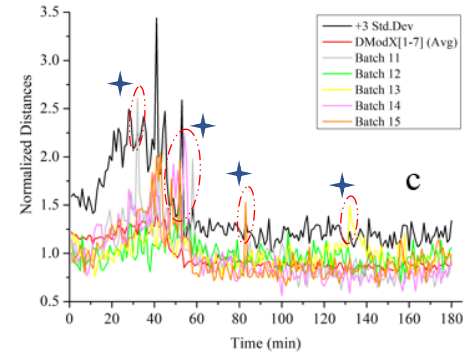
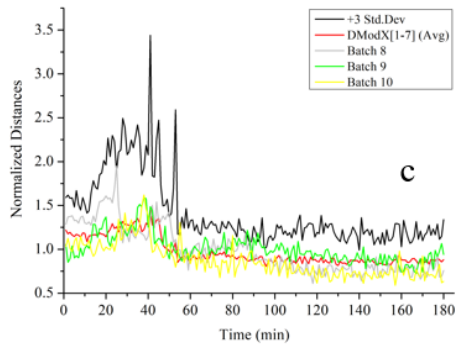


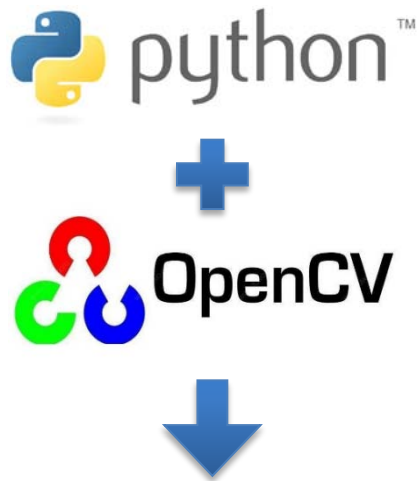
图3.8 葛根芩连汤提取过程样品异常批次MSPC模型控制图



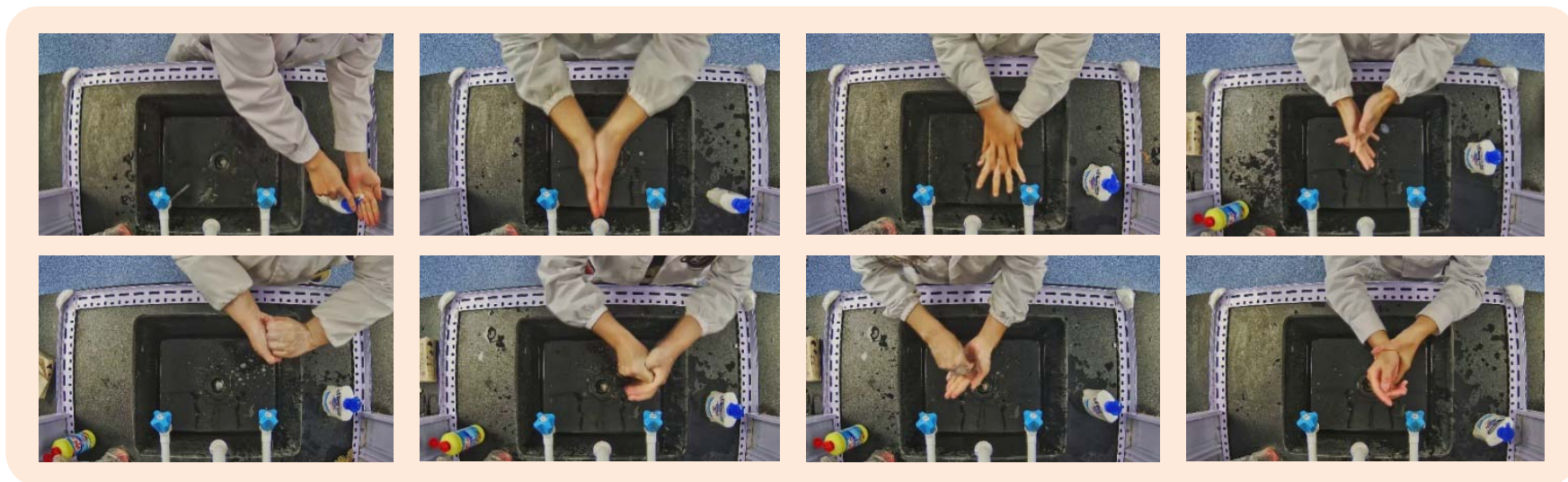
基于机器视觉的行为识别与管理（定量SOP管理）

视频处理

- Python编程语言
- OpenCV函数库
- 提取原始视频帧
- 筛选并统一裁剪并提取了ROI
(region of interest, 感兴趣区域)



- 在“七步洗手法”的基础上加入了洗手液的使用作为step0
- 最后选取step0-step7八个步骤的图片共800张。部分图片展示如右图所示。

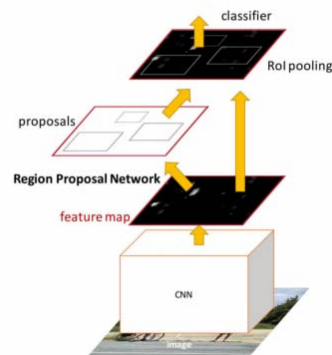


基于机器视觉的行为识别与管理

模型训练

基于 **Faster R-CNN** 的“七步洗手法”检测算法所使用的的框架是在深度学习平台 **TensorFlow** 下实现的，该框架主体为 **Fast R-CNN** 和 **RPN** 两部分，其结构如图所示。

Faster R-CNN:



参数设置

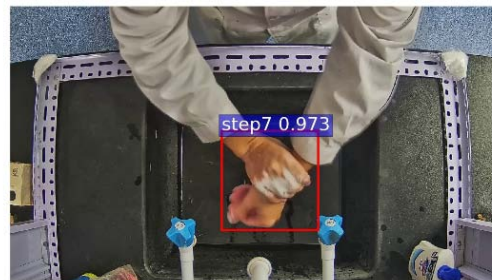
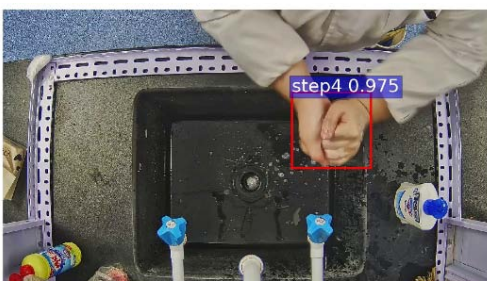
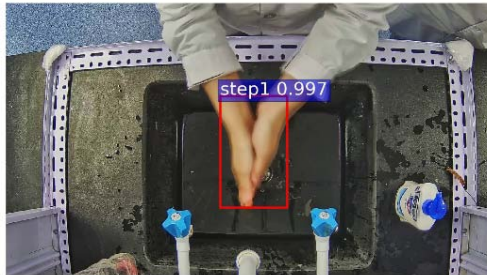
参数名称	参数值
learning_rate	0.001
max iters	4000
step size	3000
display	10
weight decay	0.0005
momentum	0.9
gamma	0.1
batch size	200

max iters: 迭代次数;
step size: 学习率调整的频率;
Display: 检测结果显示的频率;
weight decay: 权重衰减参数, 可防止过拟;
momentum: 上一次梯度更新的权重;
Gamma: 学习率调整参数;
batch size: 每次迭代时模型所需图片数目。

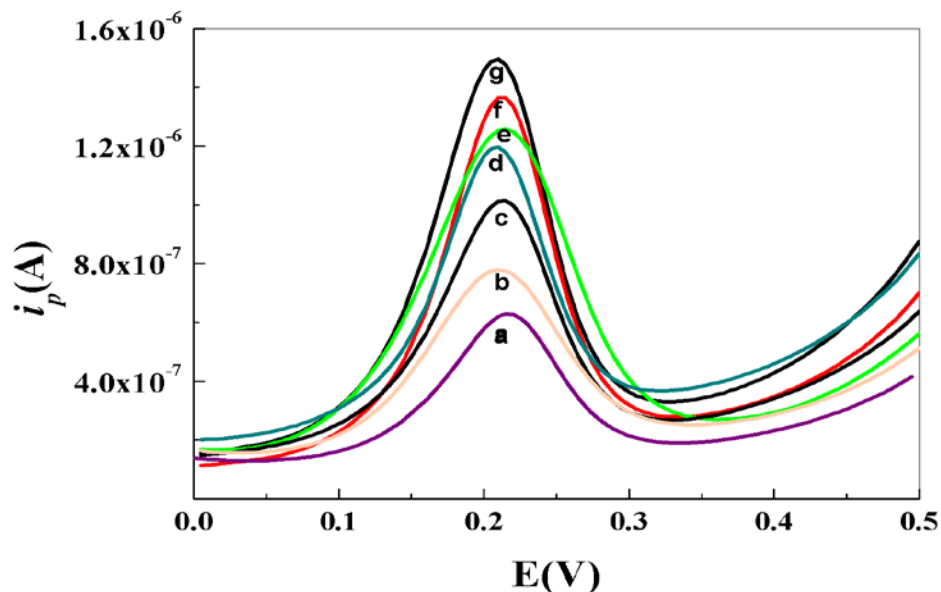
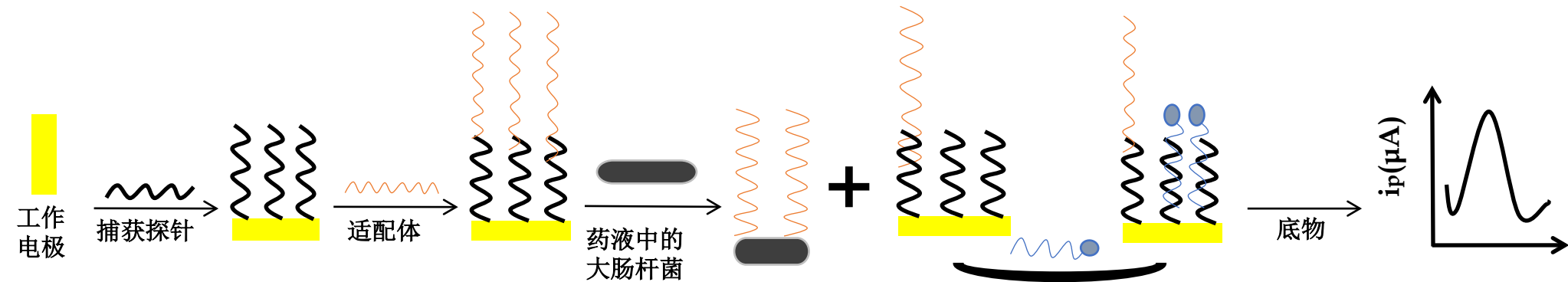


基于机器视觉的行为识别与管理

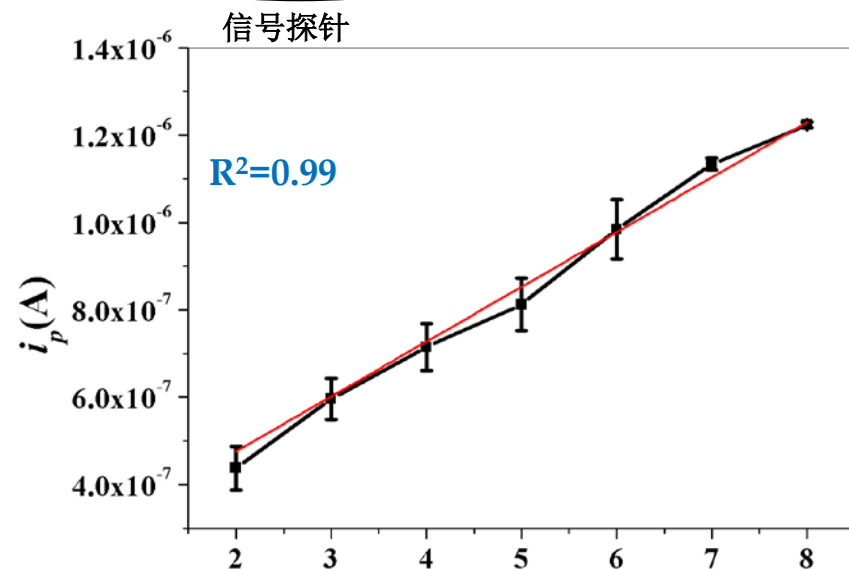
部分测试结果展示



基于适配体的微生物电化学快速检测方法



不同浓度的大肠杆菌对应的差分脉冲伏安曲线



峰电流与大肠杆菌浓度对数的标准曲线

- 最低检出限为**50 CFU/mL**，测试结果与传统平板计数法测试结果一致
- 测试时间为**3.5h**，大大缩减了检测时间，提高了检测效率

中药智能建模是关键（认知智能）

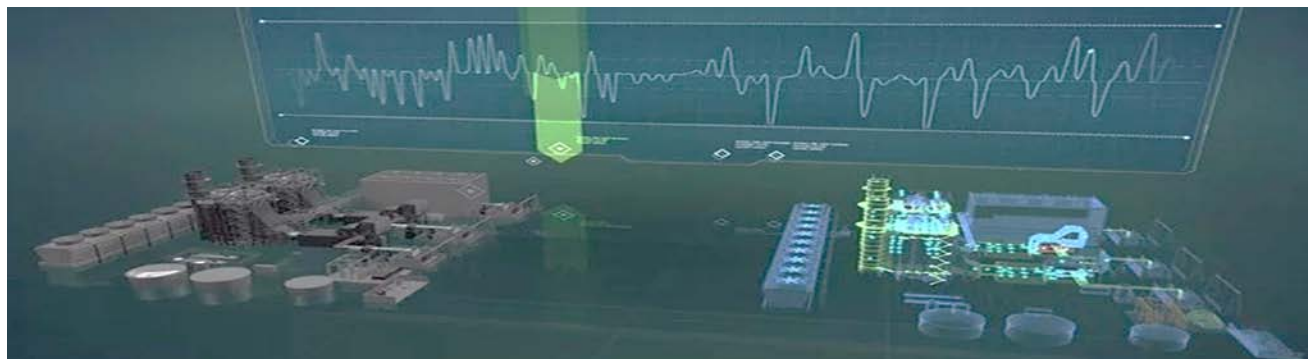
- 解析**数学模型与专家经验知识、运行数据信息**的融合，建立稳/动态系统整体行为描述模型。
 - $CQA=f(CPP, CMA)$
- 建立**综合考虑经济性、稳定性和可控性的多目标优化模型**，研究多目标优化问题的求解算法，寻求最佳的调控方案。Max (Obj) given (C1, C2, $Y=f(x)$)
- **决策支持技术研究**：建立以信息管理、运筹学、控制论为基础，以计算机技术和信息技术为手段，以解决半结构化问题为目的的智能优化管理信息系统。



基于数字孪生的制药过程智能管控技术

交互
反馈

实际
车间



虚拟
车间

交互
反馈

感知数据



数据驱动

仿真数据



数据驱动

故障诊断与预测

设备参数
工艺流程
操作行为

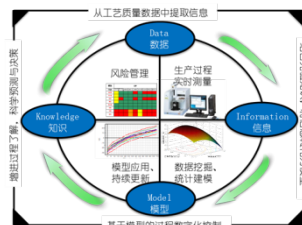
设备可行性预测
扰动因素实时捕捉
调度策略验证

自主决策
仿真验证
双向优化

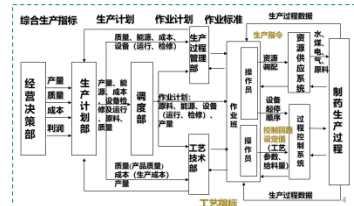
设备健康管理



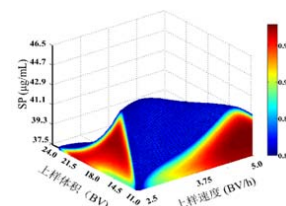
设计迭代优化



动态生产调度



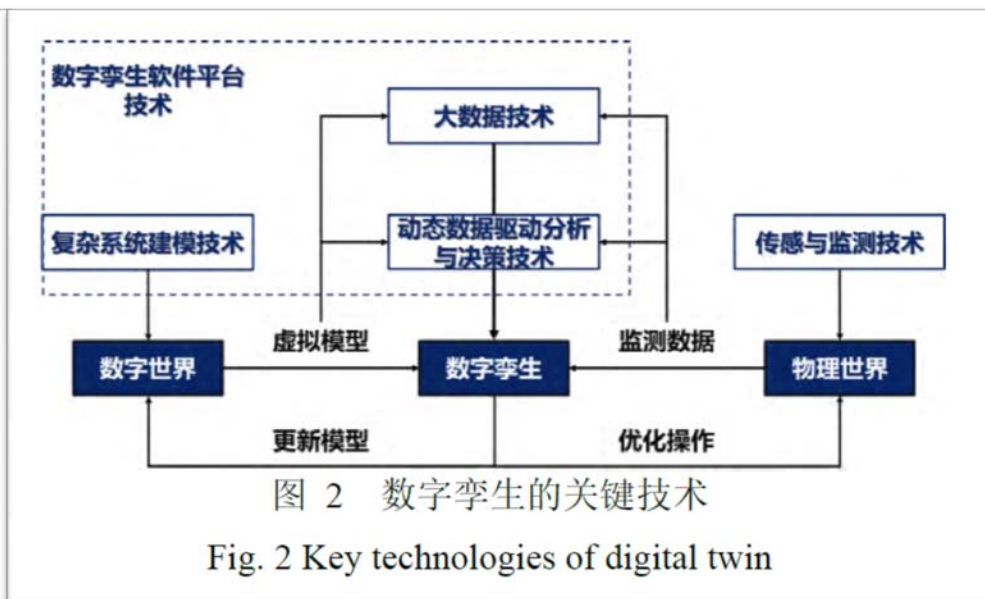
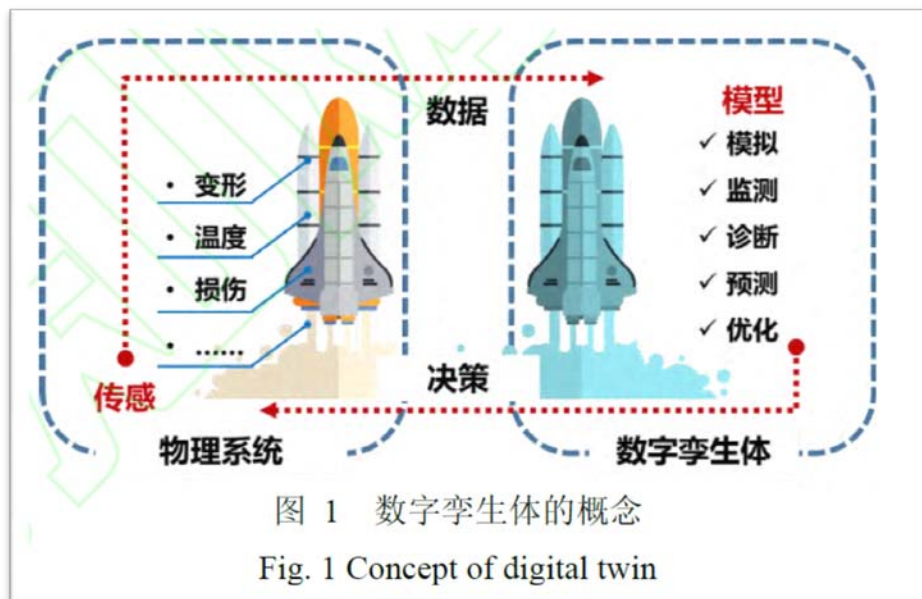
过程预测控制



建立关键工艺的机理+大数据模型，实现质量精准预测控制

数字孪生基本概念

- 数字孪生以数字化的方式建立物理实体的多维，多空间尺度，多学科，多物理量的动态虚拟模型来仿真和刻画物理实体在真实环境中的属性，行为和规则动作等。
- 数字孪生可看作连接物理世界和数字世界的纽带，通过建立物理系统的数字模型、实时监测系统状态并驱动模型动态更新**实现系统行为更准确的描述与预报**，从而在线优化决策与反馈控制。数字孪生的发展需要**复杂系统建模、传感与监测、大数据、动态数据驱动分析与决策和数字孪生软件平台技术**的支撑。





数字孪生的优势



基本概念

- 数字孪生以数字化的方式建立物理实体的多维，多空间，多尺度，多物理量的动态虚拟模型来仿真刻画物理实体在真实环境中的属性、行为和规则动作等。
- 数字孪生可以看作连接物理世界和数字世界的纽带，通过建立物理系统的数字模型，实时监测系统状态并驱动模型动态更新实现系统行为更准确地描述与预报，从而在线优化决策与反馈控制，数字孪生的发展需要复杂系统建模、传感与监测、大数据、动态数据驱动分析与决策和数字孪生软件平台技术的支持。

01

- 基于“大数据+机理模型”的混合模型
- 更关注中药生产的过程变化趋势

02

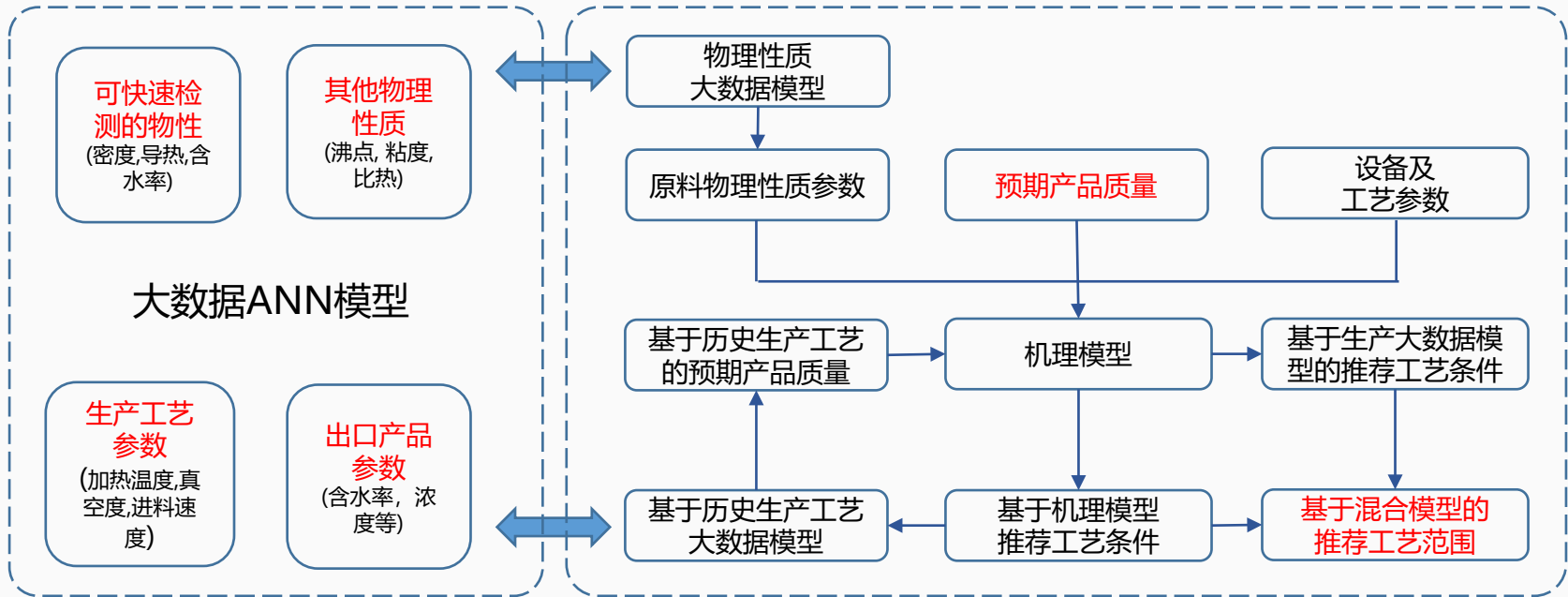
- 实现中药生产过程中，对任意一时刻原料性质进行预测
- 根据原料入口状态及期望出口状态，推荐最佳生产工艺实现降本提质的目标



2021弗戈固体制剂技术交流会
制药业 pharm.vogel.com.cn



研究方法思路

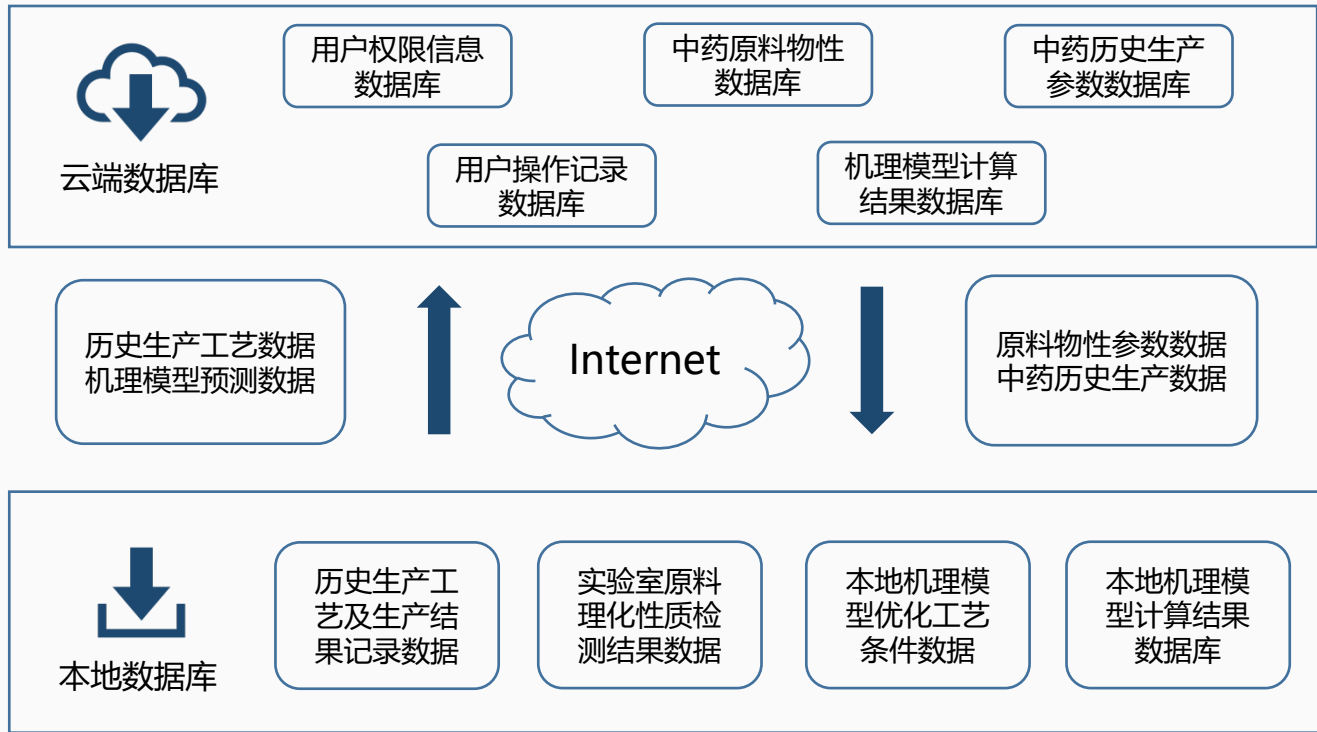


基于混合建模的中药生产数字孪生流程图





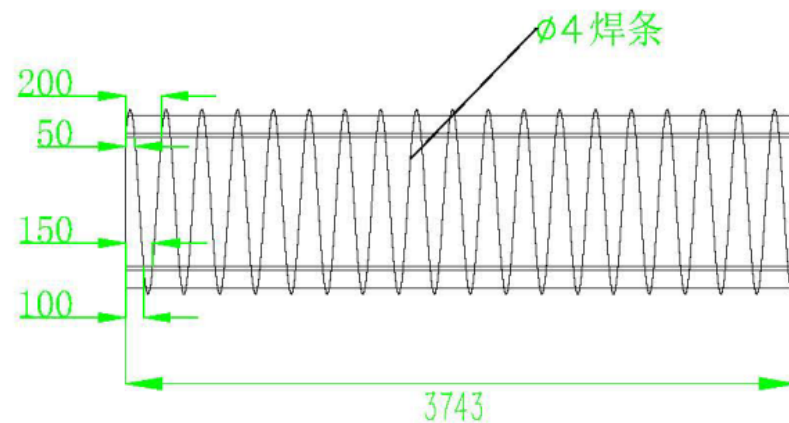
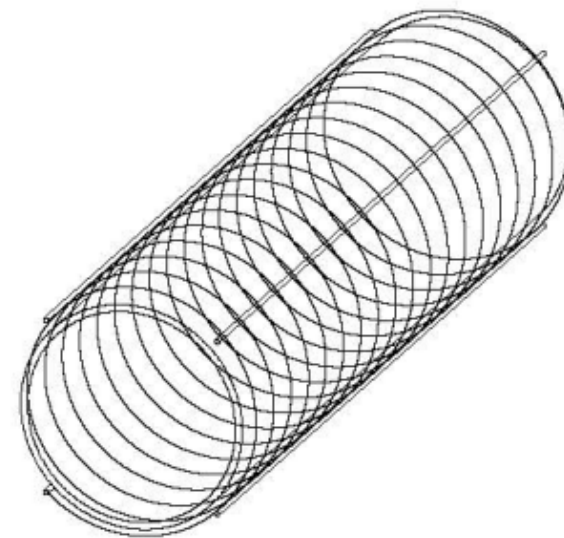
研究方法思路



中药生产数字孪生数据交互流程图



案例1：中药滚筒式干燥设备建模与优化



测温光纤安装示意图



DTS分布式光纤测温技术

基于拉曼散射的分布式温度传感光纤

Distributed Temperature Sensing – Raman based

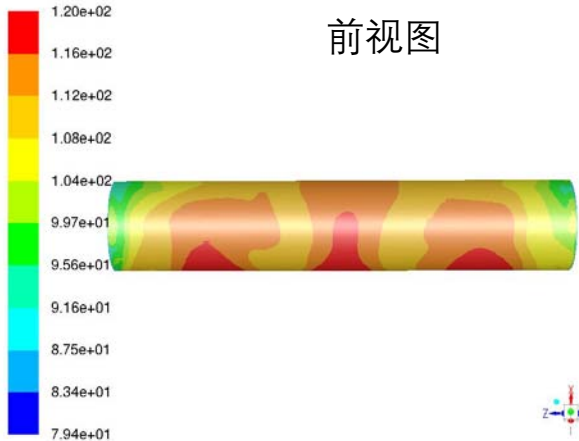


案例1：中药滚筒式干燥设备内部温度场分析

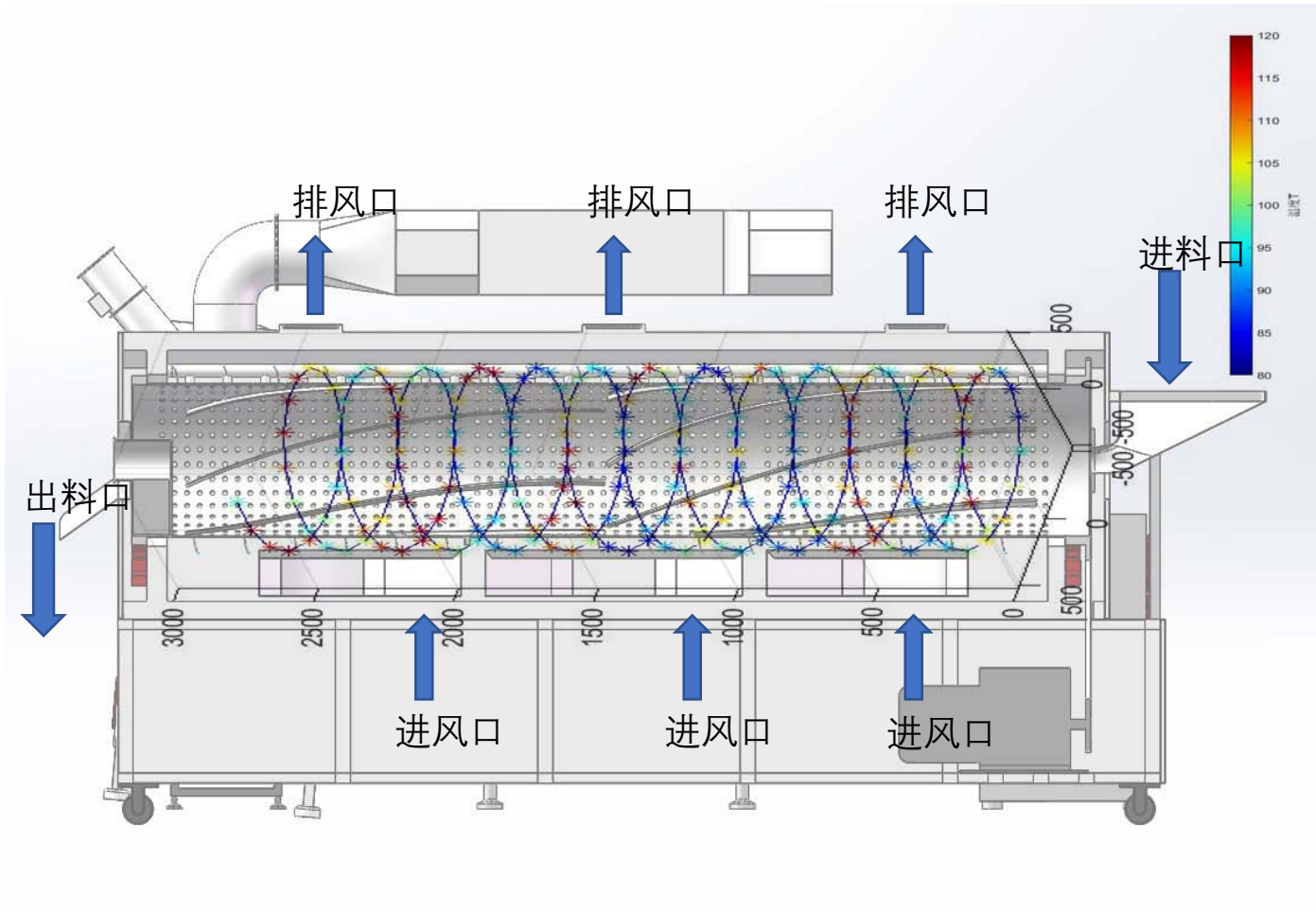
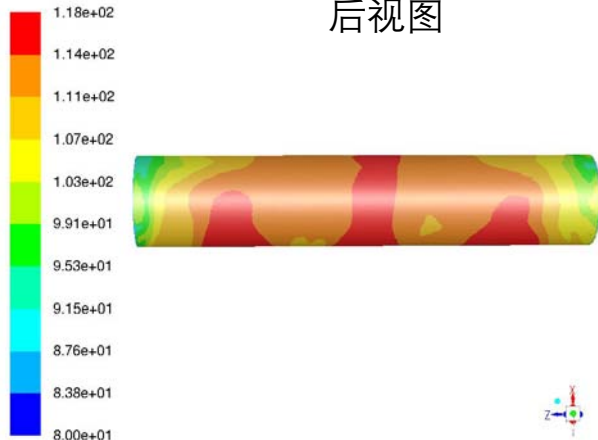
温度场模拟计算结果

温度场实际测量结果

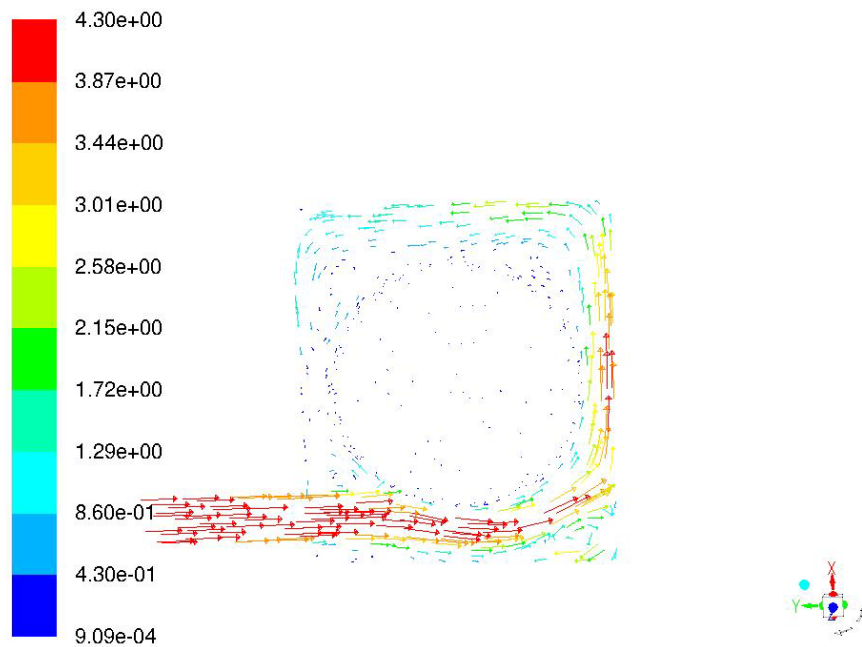
前视图



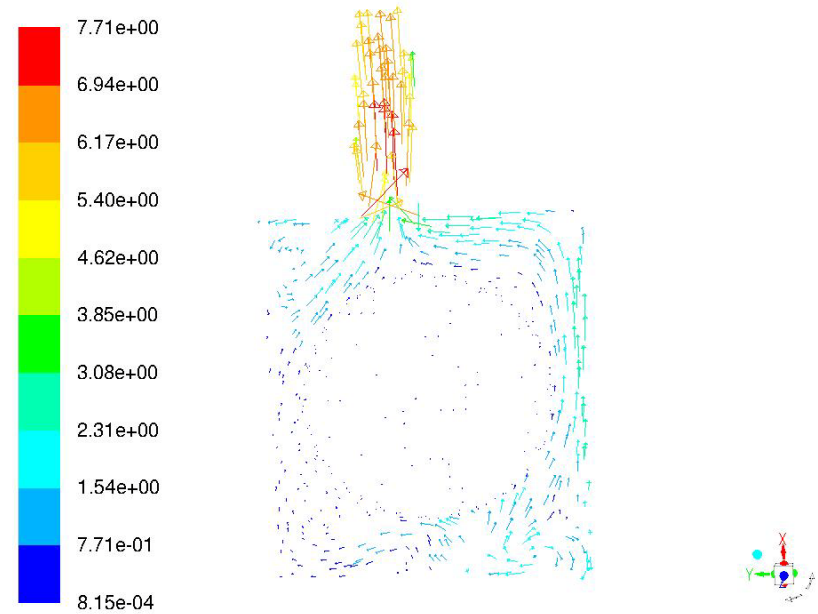
后视图



案例1：中药滚筒式干燥设备空气流动分析



进气口处空气流动速度分布图



排气口处空气流动速度分布图

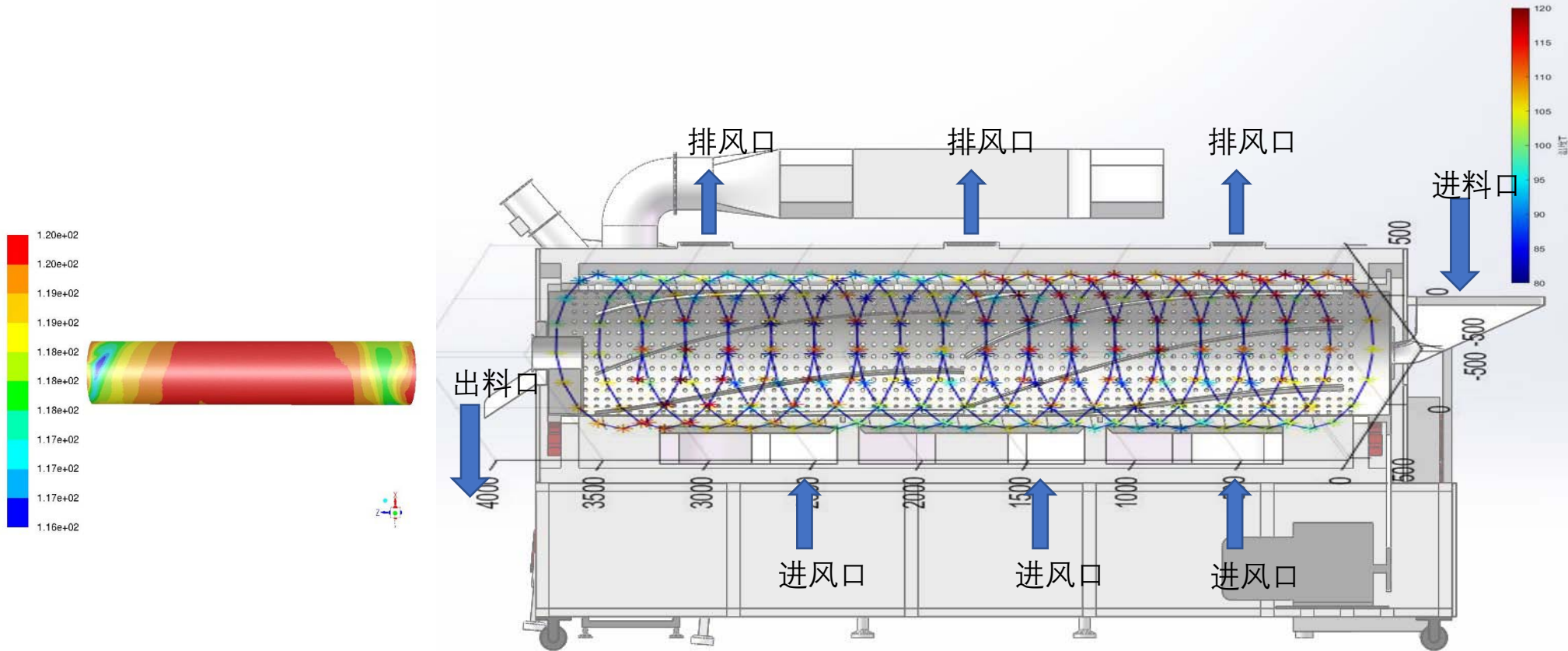
热空气速度图进一步验证了温度场不均匀的原因，这就需要对现有设备进行改造。



案例1：中药滚筒式干燥设备优化改造

温度场模拟计算结果

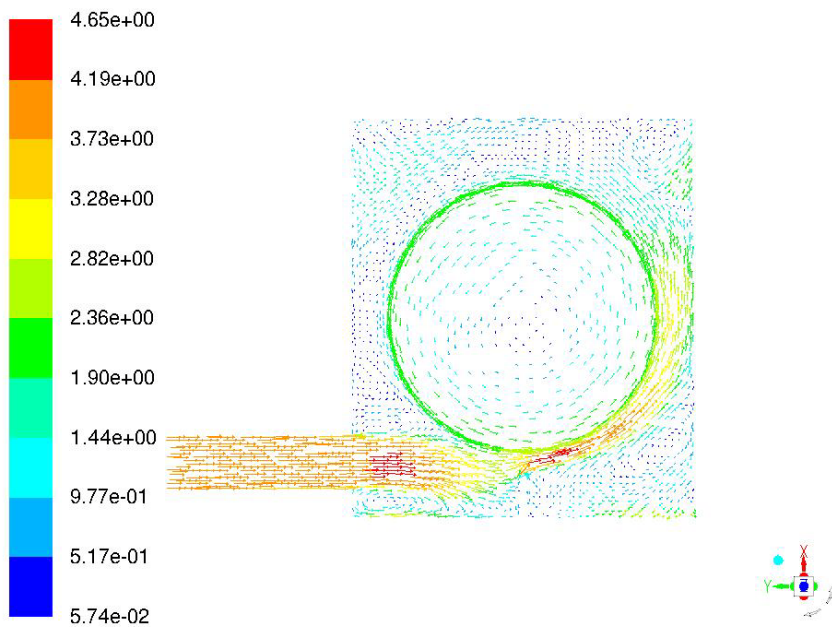
温度场实际测量结果



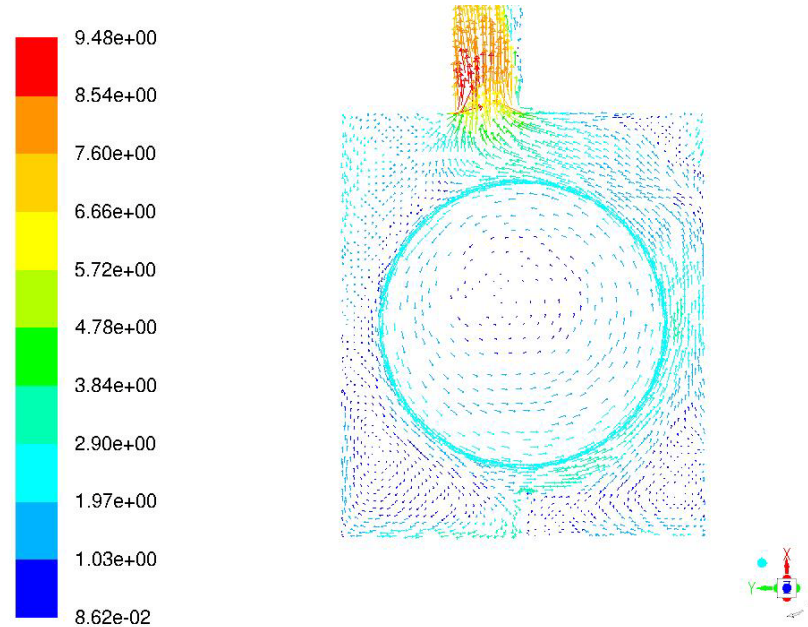
对箱体进行了改造，在箱体底部增加了挡板，增加热空气在箱体内的停留时间

本案例说明虚拟工业样机将有助于提升工业生产设备的设计能力，帮助企业进行工业设备设计与改造

案例1：中药滚筒式干燥设备优化改造结果



进气口处空气流动速度分布图



排气口处空气流动速度分布图

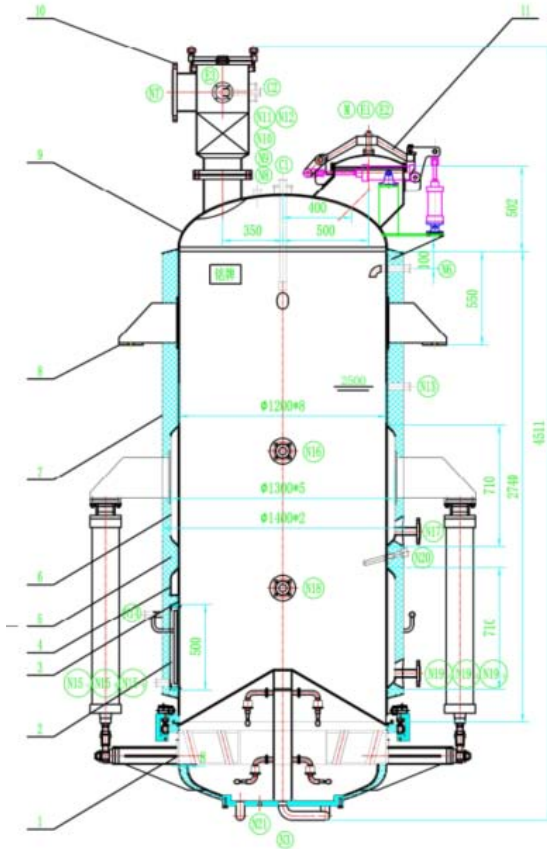
设备改造后，空气能更好进入滚筒，延长了空气在设备内的停留时间，保证了温度在设备内的均匀程度。



案例2：新型提取设备建模与优化

新型提取设备内流场分析

新型提取罐示意图



- 设备下部装有特殊换热器，对溶液进行加热沸腾；
- 加热后的气液混合物驱动料液在设备内进行整体循环；
- 与传统提取设备相比，不需要额外的外循环设备，系统简洁高效；



案例2：新型提取设备建模与优化



提取生产后



提取生产前

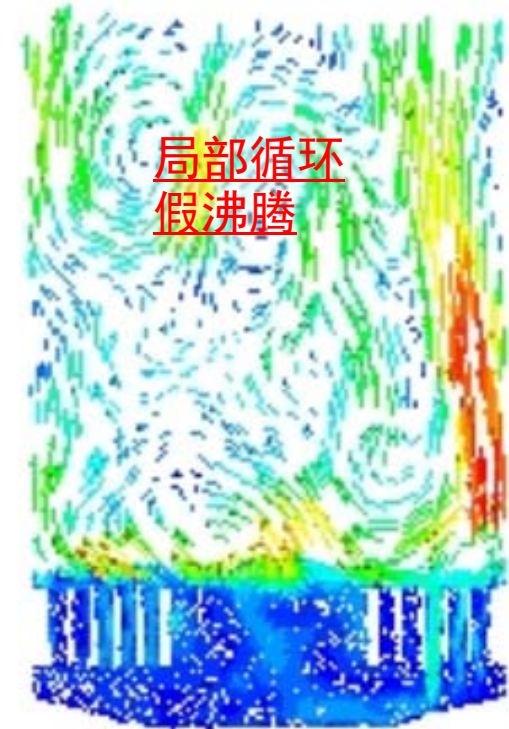
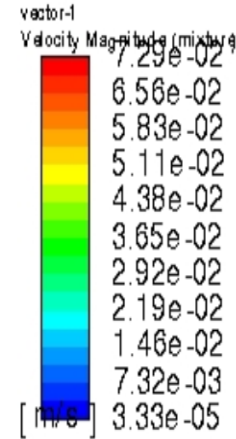
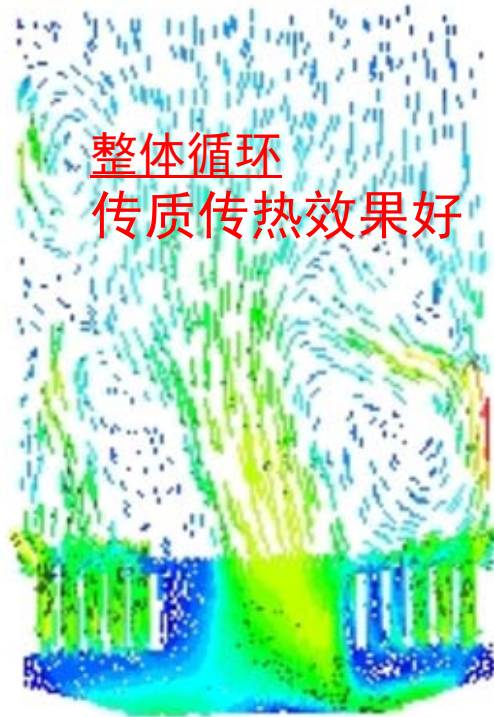
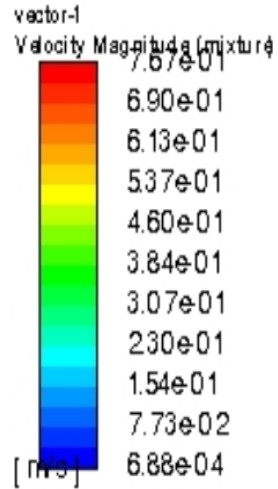
测温光纤现场安装示意图



案例2：新型提取设备建模与优化

底部加热，夹套保温

底部关闭，夹套加热



本案例说明数字孪生模型可以很好的模拟出设备在不同工艺状态下的内流场流动情况，可以为现场工艺操作提供有效的技术指导。





研究成果与进展

1. 建立真空带式干燥生产过程的机理模型

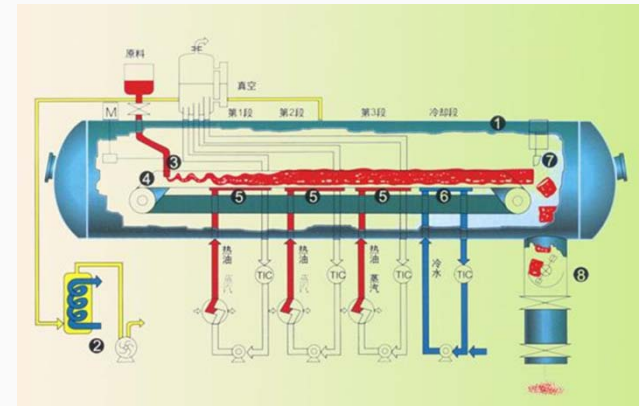
包括沸腾模型段、蒸发段模型以及过渡模型，构建响应曲面给出预测空间。

2. 使用小试实验及工业生产数据验证模型

采用楚天科技的真空带式干燥机工艺参数与实验数据验证模型准确性

3. 根据仿真模型探讨各加热段温度对平均干燥速率及热能消耗的影响

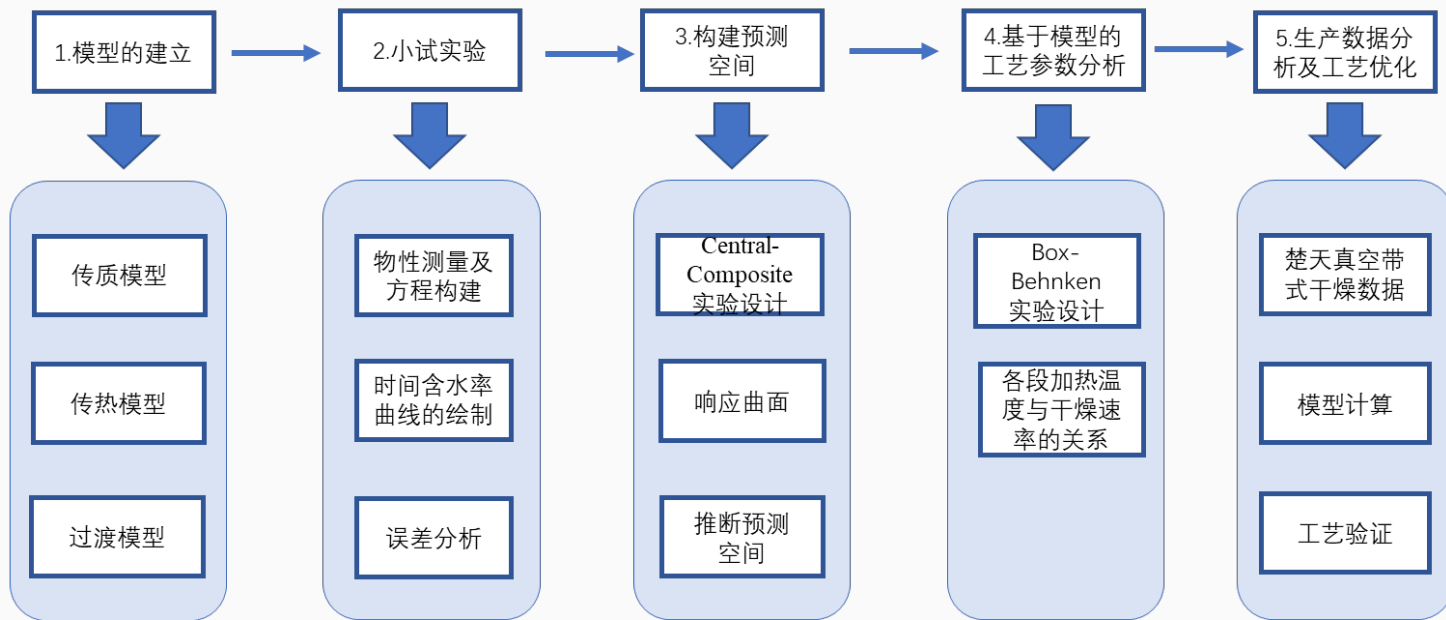
主要讨论真空带式干燥过程各加热段温度对甘草浸膏干燥速率及热能消耗的影响





研究成果与进展

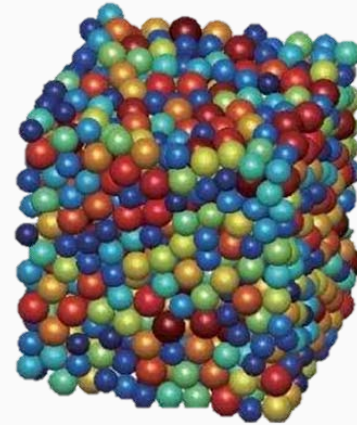
技术路线:





研究成果与进展

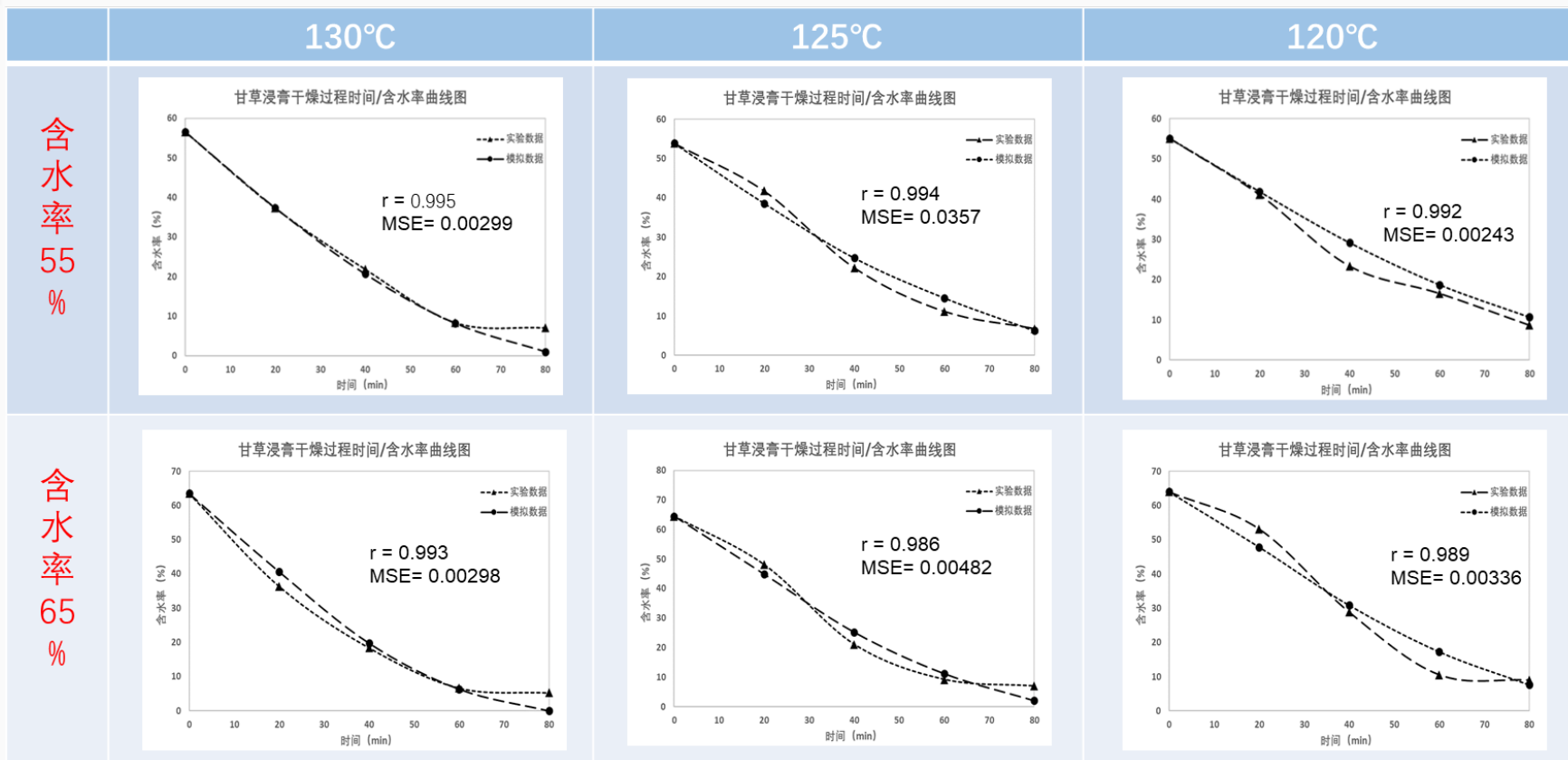
由于甘草浸膏在真空带式干燥机中相对于传送带是静止的，因此，我们采用离散元的方式，将甘草浸膏看作一种不连续的离散介质。对甘草浸膏的整个干燥过程进行建模。



离散元在空间运动的过程对应中药浸膏的连续真空干燥过程，前一秒结束的状态即为后一秒的初始状态，以此为基本原理对离散元进行迭代计算，对中药浸膏的整个真空干燥过程进行建模，最后一步离散元的状态即为真空带式干燥的出料状态。

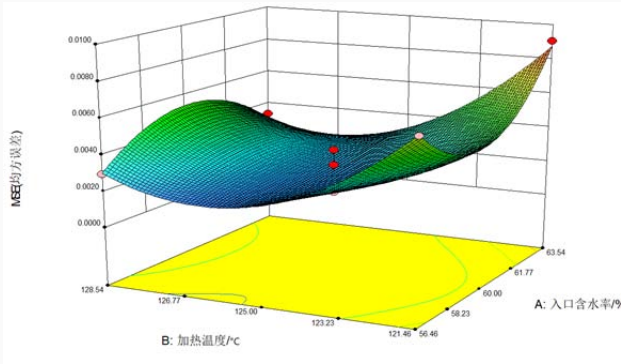
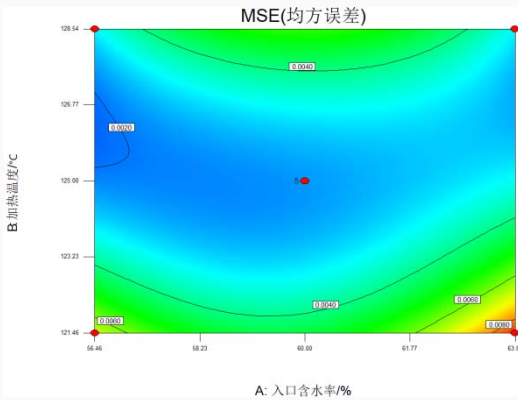
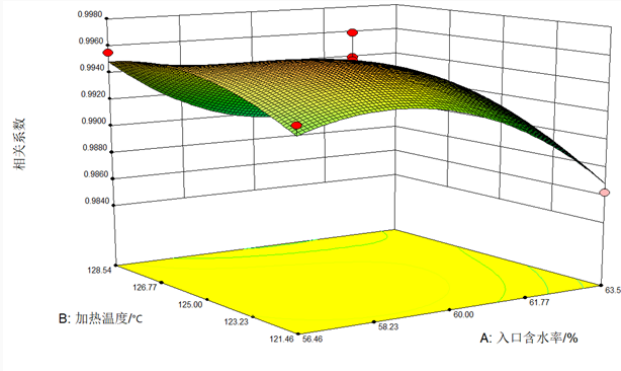
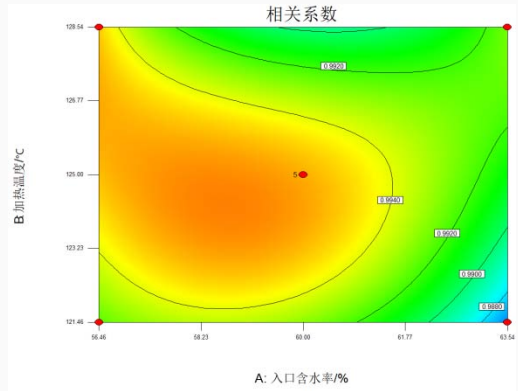


研究成果与进展





研究成果与进展



相关系数(r)与均方误差(MSE)的响应曲面图

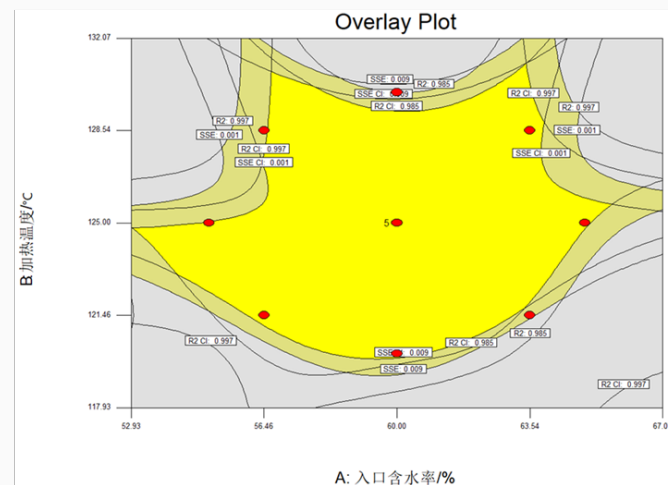
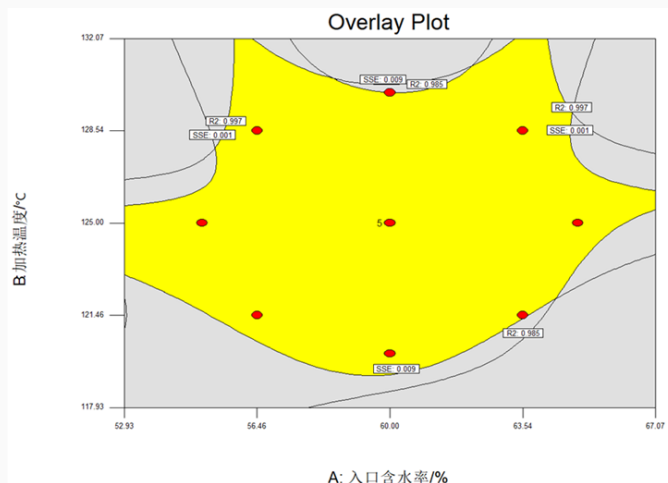


研究成果与进展



Constraints					
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight
A:入口含水率	is in range	56.4645	63.5355	1	1
B:加热温度	is in range	121.46	128.54	1	1
SSE	is in range	0.001	0.005	1	1
R2	is in range	0.99	1	1	1

Solutions					
Number	入口含水率	加热温度	SSE	R2	Desirability
1	61.06	123.94	0.0027	0.9944	1
2	56.46	128.54	0.003	0.9948	1
3	57.53	122.53	0.0039	0.9945	1
4	60	125	0.0023	0.9952	1
5	63.36	127.56	0.0027	0.9924	1
6	59.07	125.88	0.0024	0.995	1
7	61.76	126.98	0.0032	0.9926	1
8	57.4	122.91	0.0035	0.9947	1
9	61.14	125.69	0.0026	0.9941	1
10	57.49	125.89	0.0021	0.9953	1
11	61.57	125.31	0.0026	0.9939	1
12	57.37	123.35	0.0031	0.995	1
13	62.5	127.37	0.0032	0.9922	1
14	58.97	123.31	0.0026	0.9955	1
15	61.57	126.32	0.0028	0.9933	1
16	63.08	126.98	0.0027	0.9924	1
17	56.54	127.91	0.0026	0.9949	1
18	57.48	123.09	0.0033	0.9949	1
19	57.12	124.35	0.0024	0.9953	1
20	59.31	124.22	0.0022	0.9957	1
21	60.19	126.32	0.0028	0.994	1
22	62.9	126.95	0.0027	0.9924	1
23	61.1	122.5	0.0038	0.9933	1
24	60.18	122.75	0.0032	0.9945	1
25	58.94	127.68	0.004	0.9924	1
26	57.55	122.79	0.0035	0.9948	1
27	62.1	126.86	0.003	0.9926	1
28	58.97	124.92	0.0021	0.9956	1
29	56.57	128.03	0.0027	0.9948	1
30	57.7	122.61	0.0037	0.9947	1
31	56.6	123.74	0.0031	0.9946	1
32	60.45	121.98	0.0041	0.9934	1
33	61.63	125.06	0.0026	0.9939	1
34	63.06	127.25	0.0028	0.9924	1
35	58.34	124.73	0.0021	0.9957	1



模型适用范围:

入口含水率: 57%—64%

加热温度: 122°C—128°C



2021弗戈固体制剂技术交流会
 制药业 pharm.vogel.com.cn



楚天实际生产数据分析、优化及验证

设备参数：设备总长：11m 加热段分布：4m-4m-3m 干燥时间：50min

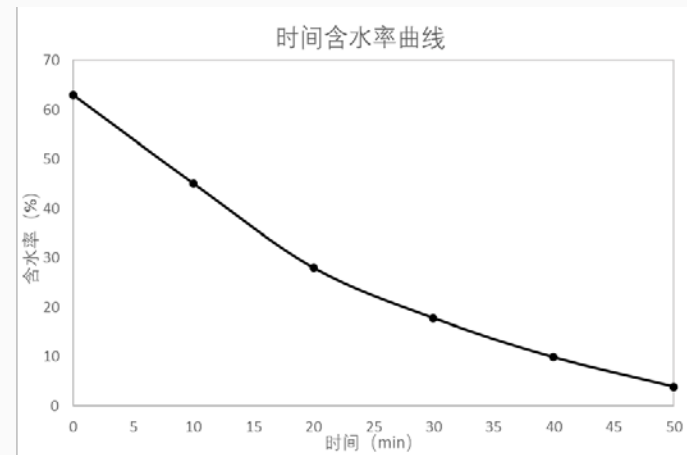
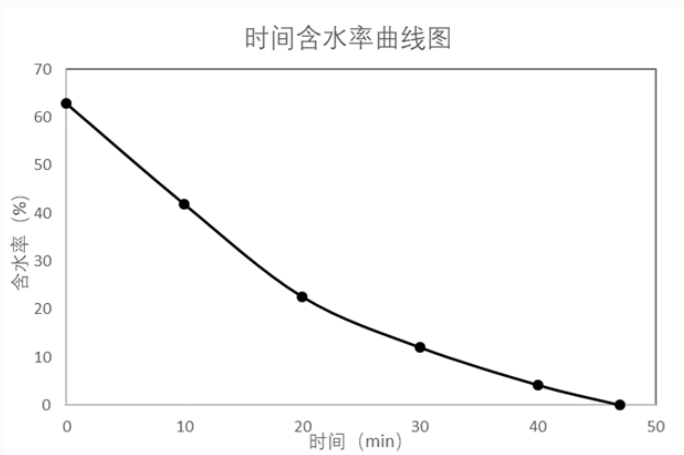
工艺参数：真空度：-970mbar 传送带速度：0.04m/s 质量流量：0.005Kg/s 甘草含水率：62.9%

优化前生产工艺：135℃，125℃，120℃

生产结果：出口含水率1.09%

预测工艺：加热温度 130℃，120℃，100℃

预测结果：入口含水率62.98%，出口含水率：3.94%



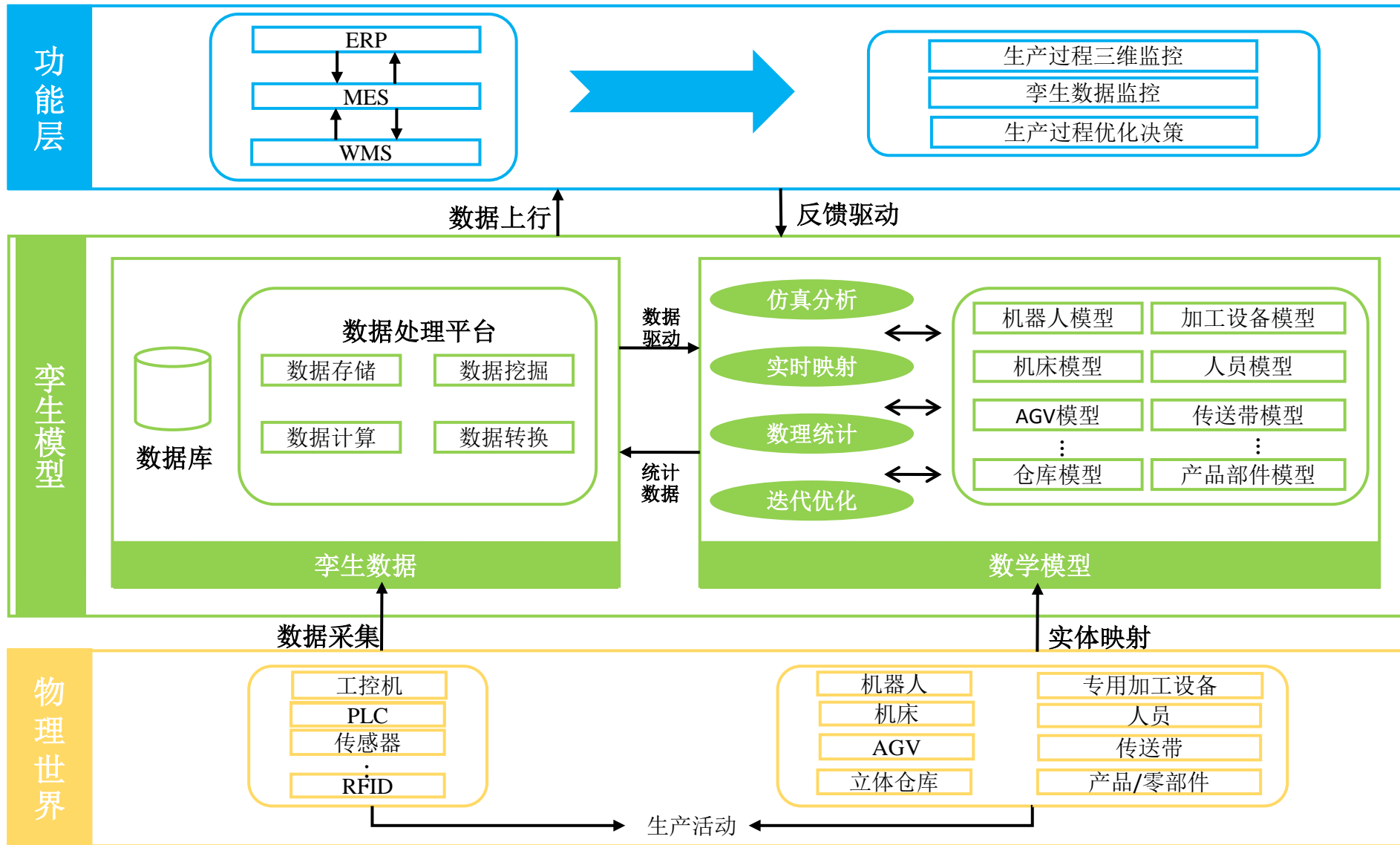
验证实验：加热温度：130℃，125℃，100℃

验证结果：入口含水率：62.98%，出口含水率：1.95%

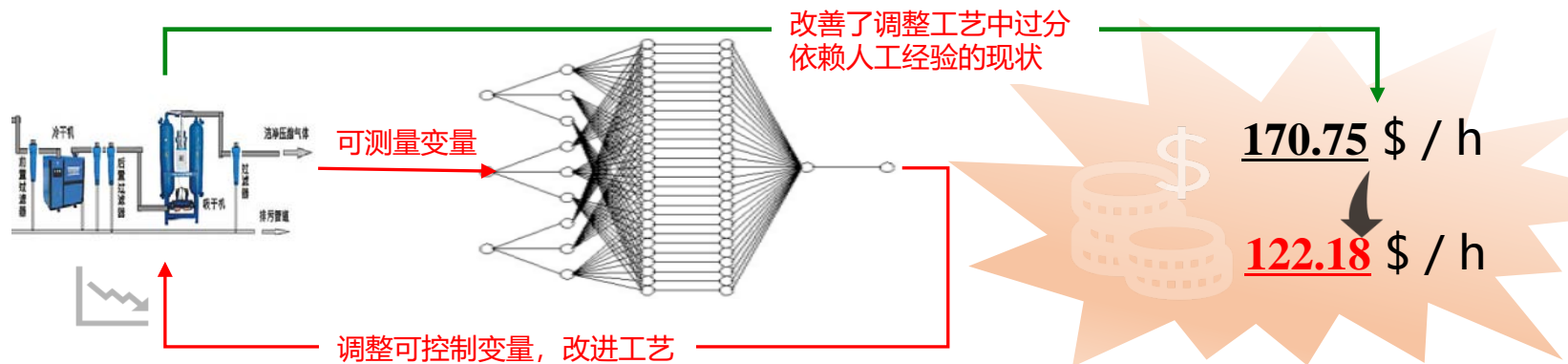


2021弗戈固体制剂技术交流会
制药业 pharm.vogel.com.cn

基于数字孪生的制药过程模型预测优化控制



基于强化学习算法的制药过程优化



设备: python3.6.3, Linux系统, pycharm编译器

参数: torch框架, 2、3层神经网络, 共4个神经网络, Relu激活函数;
 经验池大小1500, 学习率0.001、0.002, 奖励折扣因子0.9;
 批次大小150, 网络参数更新步长0.01, 隐层30个神经元。

DDPG算法适用于
 制药过程的控制策略
 智能优化。

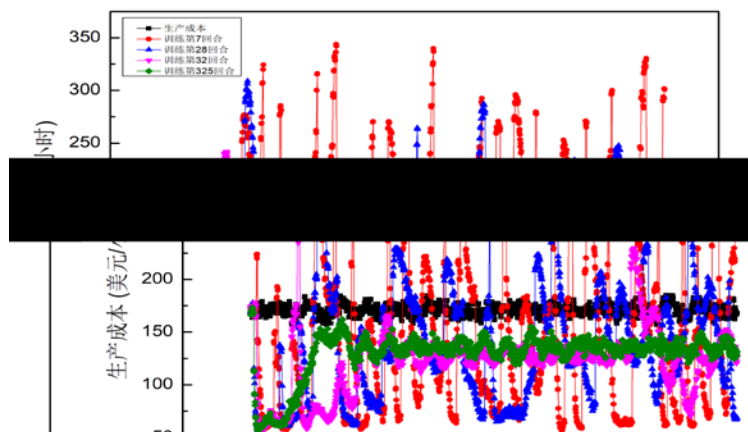


图2.10 不同训练回合数下的DDPG算法控制策略优化效果比较

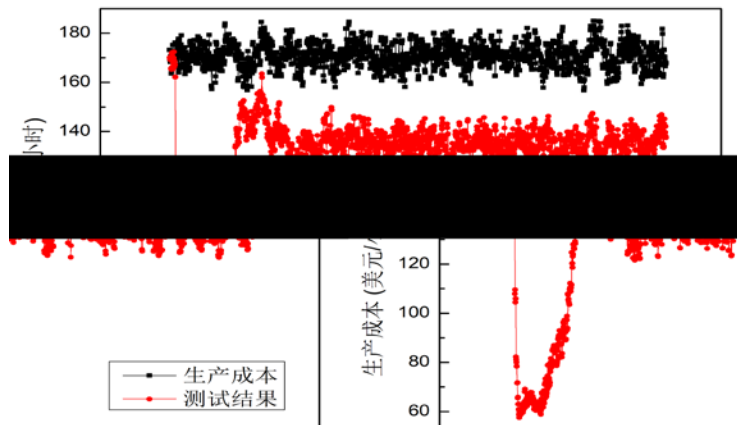
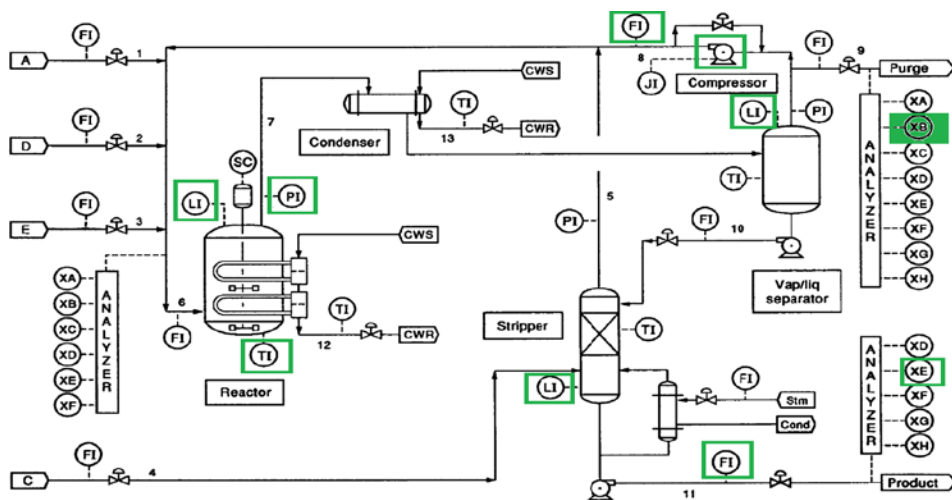


图2.11 基于DDPG算法的TE生产成本比较

02 基于DQN和DDPG算法的TE化学过程控制优化——研究方法



- **状态 (可观测的变量)**：进料流量、反应温度、分离比例等**41个测量变量**。
- **动作 (可调整的变量)**：液位、流量、压力、组分进料量等**8个可调变量**^[1]。
- 参考文献^[1]计算生产成本，并模拟**90小时**生产。

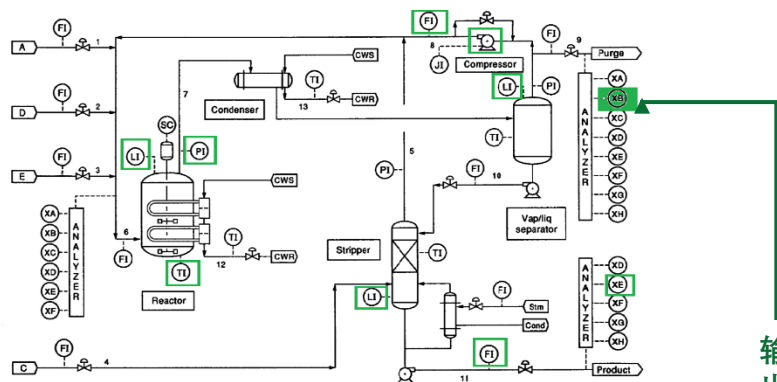
1. 选定**优化目标**； **生产成本** → **170 \$ / h** → **160、150、140、90 \$ / h**
2. 设定**action + state**； → 选取对成本影响最大的可调变量 **xmeas30** + 41个测量变量
3. 规定**reward条件**； → 每1h、30min、15min传入状态变量
 - **成本 > 目标, -1;**
 - **成本 < 目标, +1.**
4. 开始训练;
5. 调整参数; → **学习率、奖励折扣因子、经验池大小、训练回合数**
6. 测试模型, 验证效果。

[1] M. Golshan, R. Bozorgmehry boozarjomehry, M.R. Pishvaie. A new approach to real time optimization of the Tennessee Eastman

lem[J]. Chemical Engineering Journal, 2005, 112(1).

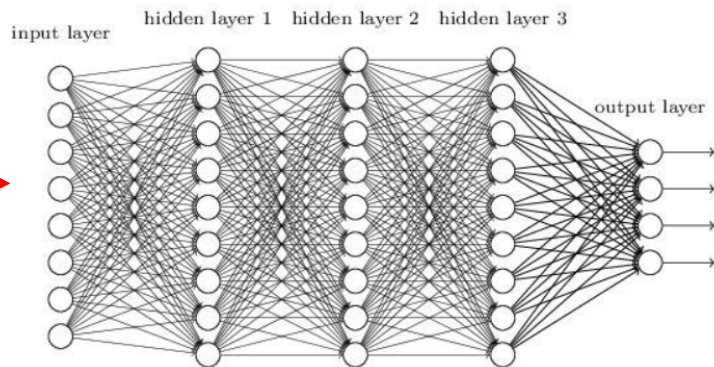


基于强化学习算法的TE化学过程控制优化——DQN算法研究结果



输入状态

输出动作



170.75 \$ / h → 122.18 \$ / h

DQN算法适用于化学过程的控制策略优化。

设备: python3.6.3、Linux系统、pycharm编译器

参数: torch框架、3层神经网络、经验池大小1500;

2个神经网络、学习率0.01、奖励折扣因子0.9;

批次大小500、参数更新步长100、50个神经元;

行为策略0.9, 随着学习回合增加, 呈衰减趋势。

控制策略 (2个离散动作) :

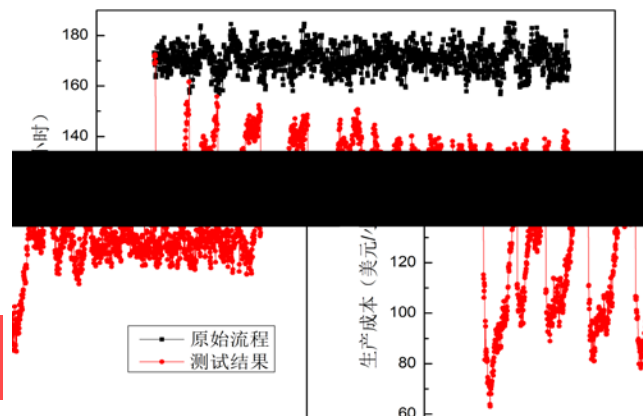
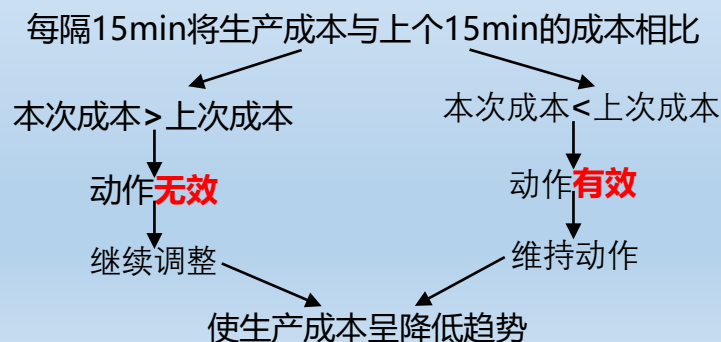
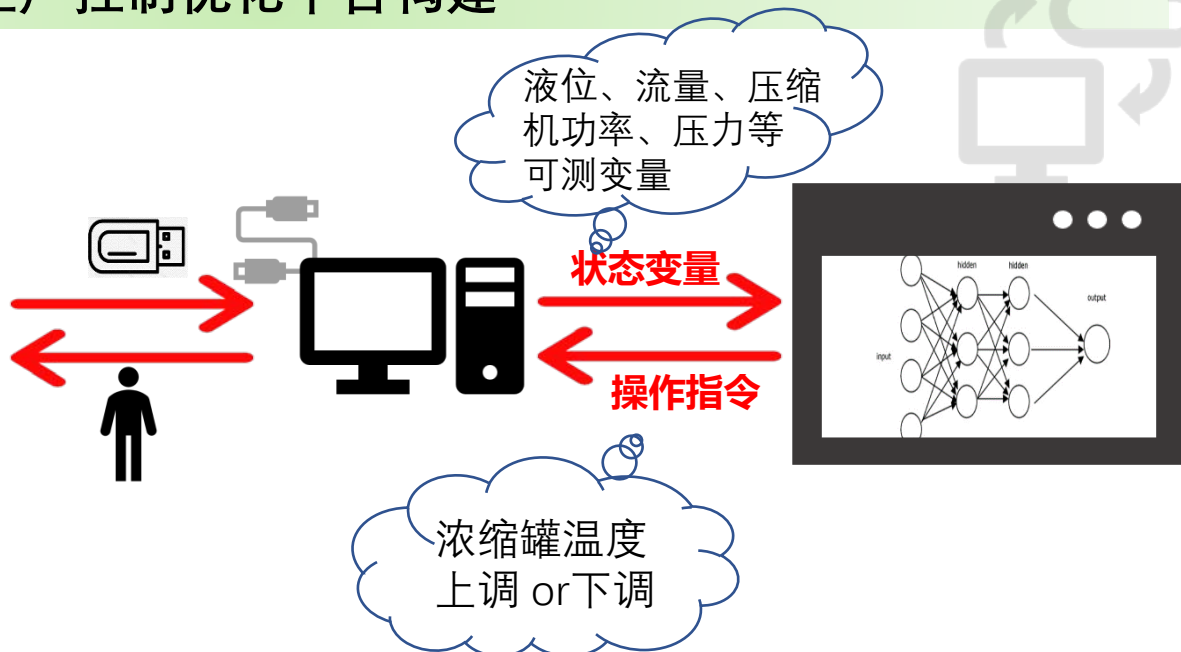
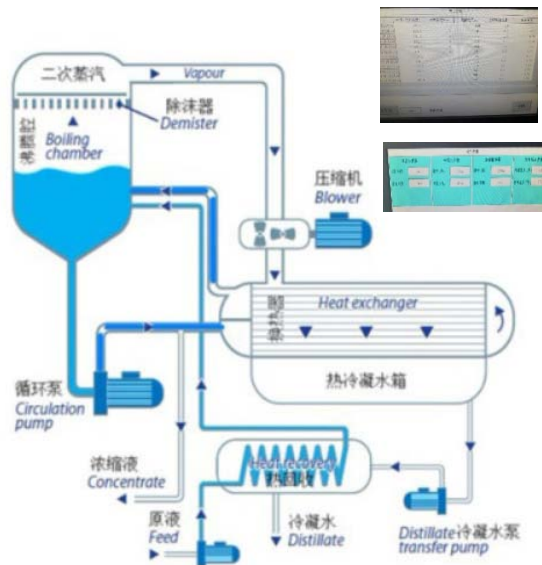


图2.9 基于DQN算法的TE生产成本比较

基于机器学习的中药制药生产控制优化平台构建



真空泵运行时间: VW100; 真空泵停止时间: VW102;
 压缩机手动设定频率: VD110; 压缩机手动频率输出: VD114
 压缩机电流设定值: VD118;
 分离室液位: VD130; 上限: VD134; 下限: VD138
 料液温度: VD150; 循环料液温度: VD154; 压缩后温度: VD158
 压缩前压力: VD170; 压缩后压力: VD174
 料液密度: VD180; 循环料液压力: VD184
 凝液液位: VD190
 循环料液流量: VD200
 压缩机运行频率: VD210; 压缩机运行电流: VD214
 压缩前压力上限: VD220; 压缩前压力下限: VD224
 凝液液位上限: VD230; 凝液液位下限: VD234
 压缩前饱和温度: VD240; 压缩后饱和温度: VD244;

优化目标: 总用电量
控制变量: 浓缩罐加热温度

每半个小时比较一次总的用电量，并按照软件提示进行操作。

利用PySide2设计GUI界面；
 对数据输入格式、保存位置等
 进行规定；
 可视化神经网络参数、输入
 数据、用电量、操作提示等。

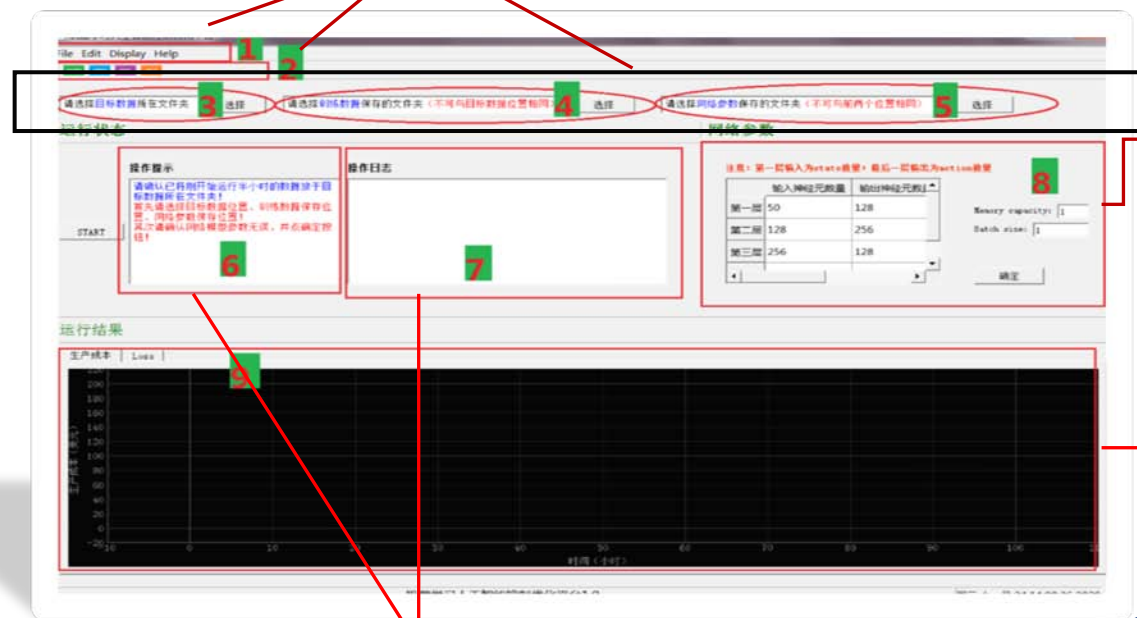


基于机器学习的中药制药生产控制优化平台构建——研究结果



采用python3.7.0软件 (windows7系统) 进行PySide2界面设计
采用python3.6.3软件 (Linux系统), 利用TE模拟实际生产进行软件测试

用户将设备数据传入至计算机中, 并选择保存位置

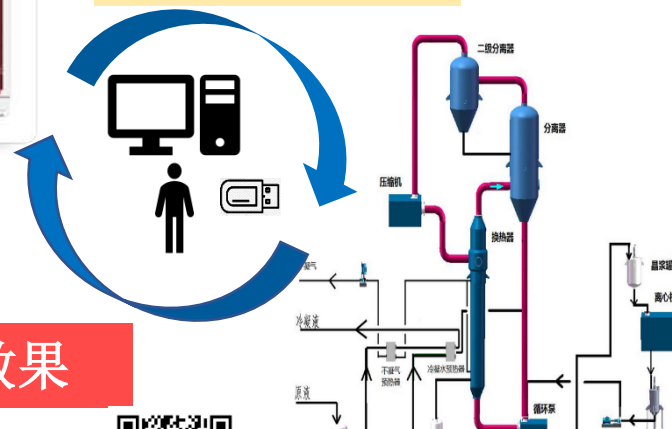


可根据实际情况对DQN神经网络进行参数调整

可实时观测目标变量的变化情况

可供用户查看提示、传入的数据、用电量等

平台运行正常, 功能均可用, 有较好的优化效果



中药连续制造技术与装备



连续逆流提取



连续浓缩



相关技术的自主专利



连续醇沉



连续层析



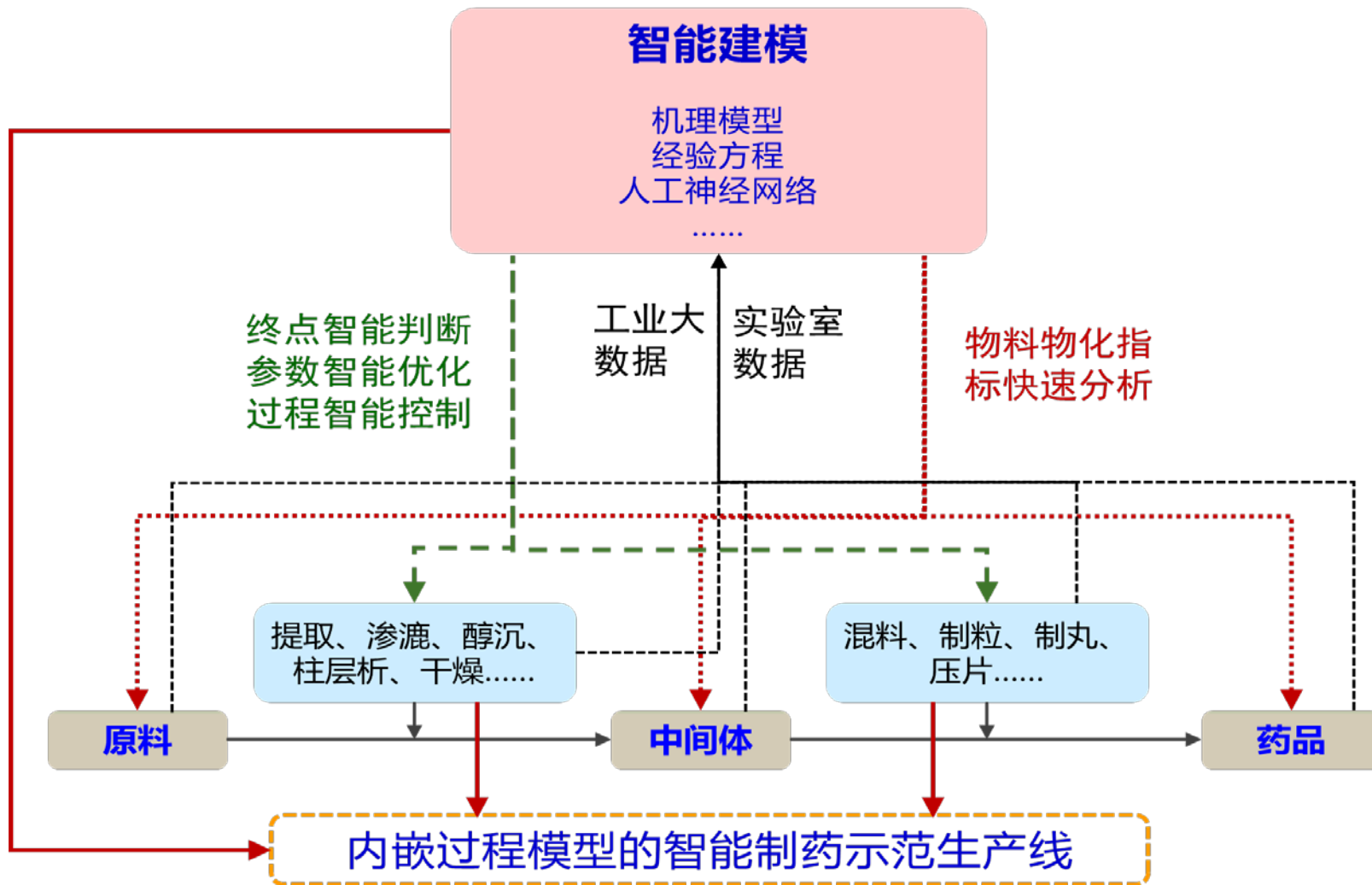
研制关键工艺连续制药装备，解决产品质量批间一致性难题

数字孪生驱动中药高质量制造

- 产品制造阶段的质量任务，包括生产过程监控与诊断、过程质量预测、生产工艺优化方面；
- 基于实时数据库并结合历史数据库和知识库进行实时过程监控、诊断和优化，还将动态地进行数据库及知识库更新，对不断更新和积累的质量大数据进行重复利用和深度挖掘，实现质量追溯、工艺优化、设备运行优化等任务；
- 并对制造知识进行积累和传承，用以指导后续生产，从而使整个生产系统的性能不断优化和持续改进，最终保障产品质量，降低废品率，提高生产效率；
- 质量预测技术可使生产人员提前掌握质量变化的趋势，在质量控制中变被动防御为**主动预防**。



制药过程多维度数据的数据集成与知识发现技术



JPBA 2018:214-223; SpectroChimica Acta Part A 2018:222-227

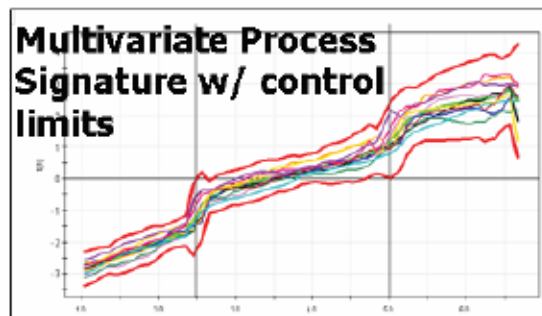
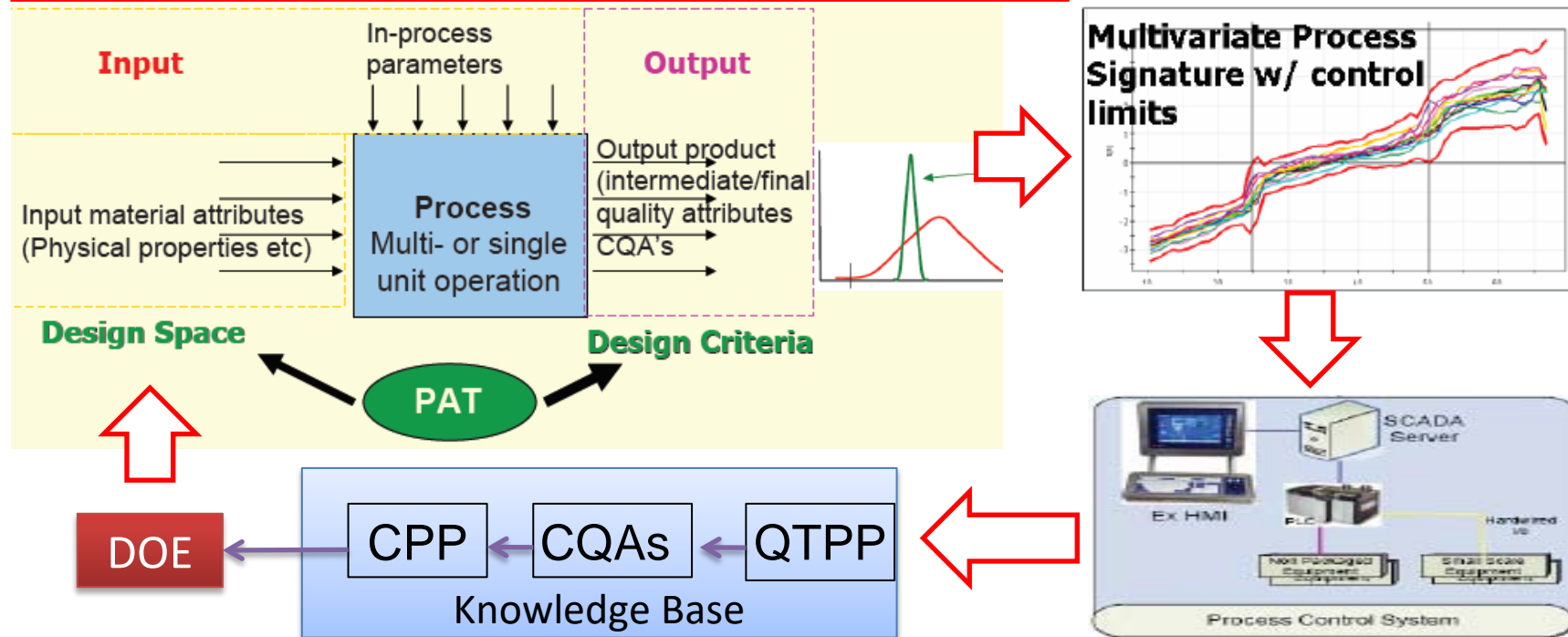


2021弗戈固体制剂技术交流会
制药业 pharm.vogel.com.cn

基于模型的过程智能控制

及时获取输入变化，根据控制模型（DOE确定范围）预测输出结果，并实时检测CQAs指标进行趋势比对（数据库），反馈判断多变量输出结果；以变化应对变化，提高产品多组分质量指标批次一致性。

QTPP: 产品目标属性
 CQAs: 关键质量属性
 CPP: 关键工艺参数
 DOE: 实验设计
 PAT: 过程分析技术



产业转化与应用

服务全国20多家企业生产线改造

智能生产线建设



注射剂标准化建设



经典名方开发研究



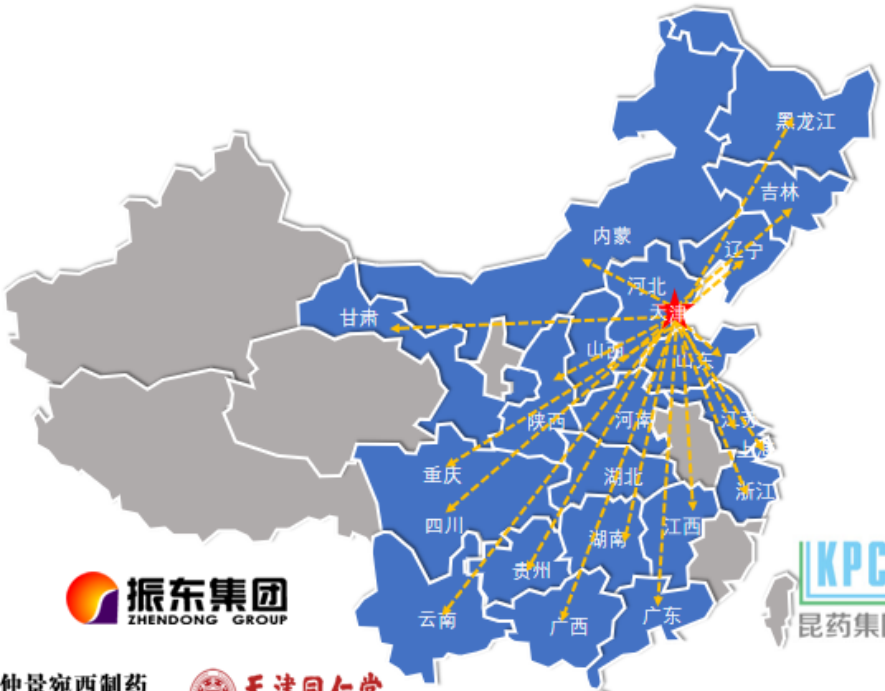
配方颗粒智能生产线建设



智能制药关键技术研究



传统品种及工艺开发



国内首个中药智慧制药示范车间

通过侯惠民和杨胜利院士为组长的专家组验收

一体化药材前处理



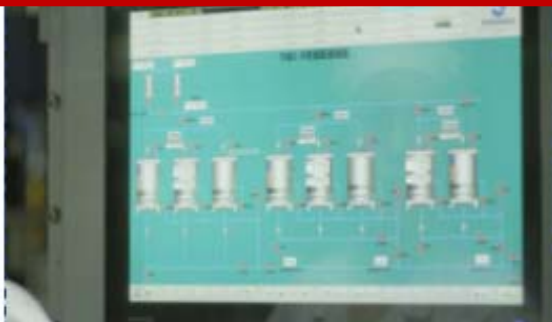
可追溯物料自动传送



精益六西格玛智能看板



鉴定意见：该成果具有重大科技创新，使中药制药工程技术迭代升级，成为我国先进制药典范及中药行业标杆



引领行业发展培训技术人才

- 发布“**中国智慧制药2025**”杭州宣言，构建制药工业标准体系
- 人社部“**中药先进制药高研班**”培训共7期，**100**多家企业**1000**余名企业技术人员
- **天津市科技进步特等奖**：以制药认知智能为核心的中药智能制造关键技术及其应用（2020）



建立国家级中药产业创新平台

天津市现代中药创新中心成立于2017年，是**天津市首家省级制造业创新中心**，也是**我国现代中药领域首家制造业创新中心**。2021年5月国家地方共建现代中药创新中心揭牌，十四五期间首个创新中心，也是**国家中药行业唯一创新中心**。



2021弗戈固体制剂技术交流会
制药业 pharm.vogel.com.cn

汇报总结

针对中药行业提质增效和节能减排的目标，开展了智能制造与绿色制造关键技术与装备研究，建立了中药先进制药示范线，相关技术在企业得到推广、实施与应用，培养了一批技术人才与团队。



衷心感谢各位专家!

敬请批评指正!

